

Aus der Abteilung für Endokrinologie, II. Medizinische
Klinik der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Die simultane Plasmanoradrenalin- und
Blutdruckbestimmung in der Differential-
diagnose von Phäochromocytomen, Hyper-
tonien anderer Genese und anderen mit
erhöhten Plasmanoradrenalinspiegeln ein-
hergehenden Erkrankungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Johannes Weimer
aus Wallmerod

Mainz,


1984

Aus der Abteilung für Endokrinologie, II. Medizinische
Klinik der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Die simultane Plasmanoradrenalin- und
Blutdruckbestimmung in der Differential-
diagnose von Phäochromocytomen, Hyper-
tonien anderer Genese und anderen mit
erhöhten Plasmanoradrenalinspiegeln ein-
hergehenden Erkrankungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Johannes Weimer
aus Wallmerod

Mainz, 1983

Dekan:

Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter:

Prof. Dr. U. Cordes

2. Gutachter:

Prof. Dr. J. Beyer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.1.84

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
1.1	Katecholamine	1
1.2	Phäochromocytome	7
1.3	Plasmanoradrenalin Spiegel und darauf Einfluß nehmende Größen	10
II.	Fragestellung	14
III.	Patienten und Methode	15
3.1	Patienten	15
3.2	Methodik	17
3.3	Statistische Auswertung	19
IV.	Ergebnisse	20
4.1	Normgruppe	20
4.2	Phäochromocytom	21
4.3	Hypertonie	22
4.4	Endokrine Insuffizienzen	23
4.5	Dekompensierte Leberzirrhose	25
4.6	Graphische Darstellung der Ergebnisse	26
4.6.1	Legenden	26
4.6.2	Graphische Darstellungen	30
V.	Diskussion	53
5.1	Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei Phäochromocytomen	53
5.2	Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie	57
5.3	Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei endokrinen Insuffizienzen und bei Pa- tienten mit dekompensierter Leberzirrhose	60
5.4	Möglichkeiten der weiteren Abklärung von zweifelhaften Noradrenalin- und Blutdruck- werten	64
VI.	Zusammenfassung	65
VII.	Tabellarischer Anhang	67
VIII.	Literaturverzeichnis	76

I. EINLEITUNG

1.1 Katecholamine

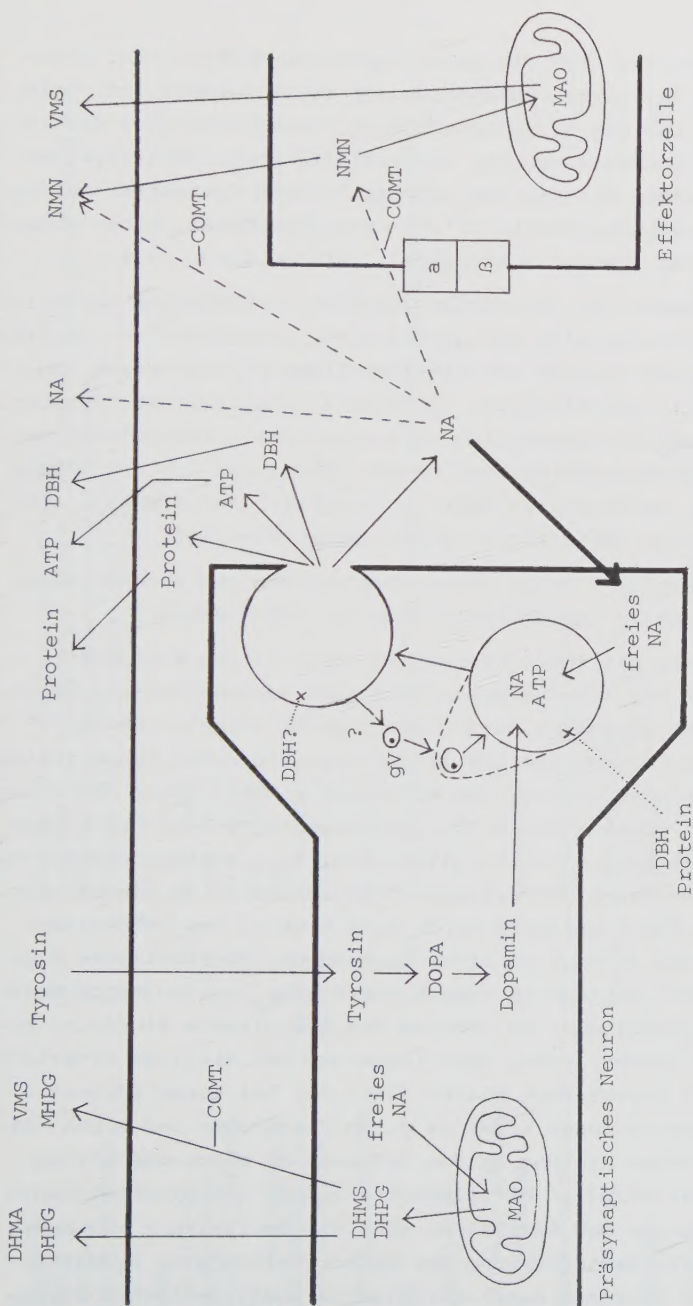
Der Begriff "Katecholamine" bezeichnet eine Stoffgruppe, deren Vertreter durch das Vorkommen eines zweifach hydroxylierten Benzolringes und einer aminhaltigen Seitenkette charakterisiert sind. Die im menschlichen Körper nachgewiesenen Katecholamine sind Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.

Adrenalin war das erste Hormon, dessen Struktur chemisch geklärt werden konnte (ABEL und CRAWFORD, 1897). Als Hormon des Nebennierenmarkes wurde es in den Jahren 1901 - 1903 von TAKAMINE, ALDRICH und FÜRTH beschrieben. LANGLEY wies 1901 auf Ähnlichkeiten zwischen der Wirkung des Adrenalins und der Stimulation sympathischer Nervenfasern hin, was ELLIOT 1905 zu der Vermutung führte, daß eine dem Adrenalin ähnliche Substanz in der Übertragung sympathischer Reize von Bedeutung sei. Diese Hypothese konnte 1921 in Arbeiten von LOEWI, CANNON und URIDIL bewiesen werden. Die genaue chemische Struktur des Überträgerstoffes blieb ungeklärt, bis HOLTZ 1944 / 47 Noradrenalin als zweites sympathisches Nebennierenmarkhormon erkannte und VON EULER 1948 den Nachweis erbringen konnte, daß Noradrenalin, nicht Adrenalin, in sympathischen Nervenendigungen nachzuweisen ist und daß es die Rolle des Transmitters nervaler sympathischer Erregung spielt.

(40, 56)

Dopamin, Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und in einigen sympathischen Ganglien, dient in der Hauptsache als Vorläufer des Noradrenalins in der Synthesekette der Katecholamine.

Adrenalin und Noradrenalin spielen eine große Rolle im Stoffwechsel und in der physiologischen Regelung des Herz - Kreislauf - Systems, wo sie über zwei verschiedene Rezeptortypen, alpha- und beta - Rezeptoren, die Erfolgsorgane beeinflussen.



COMT = Catechol - O - Methyltransferase; MAO = Monoaminoxidase; DHMA = Dihydroxymandelsäure; DHPG = Dihydroxyphenylglykol; VMS = Vanillinmandelsäure; MHPG = Methoxyhydroxyphenylglykol; NA = Noradrenalin; DBH = Dopamin - β - Hydroxylase; ATP = Adenosintriphosphat; NMN = Normetanephrin; gv = granulierte Vesikel

Während über die postsynaptische Reaktion bei Erregung der alpha - Rezeptoren nur wenig bekannt ist, weiß man, daß die Erregung von beta - Rezeptoren über das in der Zytoplasmamembran lokalisierte Enzym Adenylzyklase von einem Anstieg der intrazellulären Konzentration des zyklischen Adenosin - 3',5' - Monophosphates, eines sogenannten "second messengers", gefolgt wird. (43)

Obwohl die chemischen Unterschiede zwischen Adrenalin und Noradrenalin nur gering sind, unterscheiden sie sich in ihrer Wirkung auf die jeweiligen Erfolgsorgane, sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht, teilweise beträchtlich, was durch die unterschiedliche Rezeptorspezifität der beiden Substanzen erklärt werden kann. Noradrenalin weist im Vergleich zu Adrenalin eine stärkere Affinität zu alpha - Rezeptoren auf.

Tabelle 1 zeigt Rezeptorverteilung und Katecholaminwirkung in verschiedenen Organen und Geweben.

Über die Beeinflussung des arteriellen Blutdrucks durch die Katecholamine läßt sich zusammenfassend sagen, daß Noradrenalin durch überwiegende Stimulation der alpha - Rezeptoren und daraus resultierender Konstriktion peripherer Gefäße den Blutdruck erhöht, wobei trotz der beta - mimetischen Wirkungskomponente reflektorisch eine Bradykardie eintritt. Adrenalin, in niedrigen Konzentrationen durch überwiegende beta - Stimulation gekennzeichnet, führt peripher durch eine Senkung des Gefäßwiderstandes (β_2) zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks, während am Herzen durch β_1 - Stimulation Herzminutenvolumen und dadurch der systolische Blutdruck erhöht werden, wobei aber insgesamt der mittlere arterielle Druck unverändert bleibt (32). Nur bei hohen Adrenalinkonzentrationen kommt es durch Überwiegen der alpha - mimetischen Wirkung an den Gefäßen zu einer Steigerung des arteriellen Mitteldrucks. Andere blutdruckrelevante Wirkungen des Adrenalins sind die Freisetzung von Renin und die Beeinflussung der Noradrenalinabgabe sympathischer Neuronen durch Stimulation präsynaptischer Rezeptoren.

	Rezeptor	Wirkung	
HERZ			
Sinusknoten	β_1	Tachykardie, Zunahme der Automatie	
Vorhöfe	β_1	Zunahme der Kontraktionskraft und der Leitungsgeschwindigkeit	
AV - Knoten	β_1	Zunahme der Überleitungsgeschwindigkeit	
Purkinje - System	β_1	Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit	
Ventrikel	β_1	Zunahme der Kontraktionskraft	
GEFÄSSE			
Muskel, Leber	β_2 (a)	weit (eng)	
Coronargefäße	β_2 (a)	weit (eng)	
Mesenterialgefäße	β (a)	weit (eng)	
Haut	a (β)	eng (weit)	
Niere, Milzkapsel	a	eng	
Renale Arteriolen	Dopamin	Dilatation	
Mesent. Arteriolen	Dopamin	Dilatation	
BRONCHIALMUSKULATUR	β_2	Relaxation	
UTERUS	β_2 (a)	Dilatation (Kontraktion) (stark abhängig vom Hormonspiegel)	1
Darmmotilität	β_1	Hemmung	4
Sphincteren in Magen, Darm, Harnblase	a	Kontraktion	1
M. dilatator pupillae	a	Kontraktion, Mydriasis	
LEBER, MUSKEL	β_2 , a	Glykogenolyse	
FETTGeweBE	β_1	Lipolyse	
MASTZELLEN	β_2	Hemmung der anaphylaktischen Reaktion durch Hemmung der Freisetzung von Histamin	
JUXTAGLOMERULÄRE ZELLEN	β_1	Reninfreisetzung	

Die Biosynthese der Katecholamine geht von L-Tyrosin aus, das entweder aus der Nahrung, aus körpereigenen Reserven oder über enzymatischen Umbau aus Phenylalanin gewonnen wird. Intrazelluläres L-Tyrosin wird durch Tyrosin-Hydroxylase, ein nur in katecholaminproduzierenden Zellen nachweisbares Enzym, zu L-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) umgewandelt. Diese langsam ablaufende Reaktion stellt den begrenzenden Schritt der Katecholaminsynthese dar. Die Aromatische L-Aminosäuren-Dekarboxylase baut das entstandene DOPA rasch zu L-Dihydroxyphenyläthylamin (Dopamin) um, das in nicht hormonbildenden Organen (Lunge, Leber, Darm) das Endprodukt der Biosynthese darstellt und dort 90% der Gewebeskatecholamine ausmacht. Im sympathischen Nervengewebe und im Nebennierenmark wandert Dopamin in granulierte Vesikel mit einem Durchmesser von 400 - 600 Å, wo es dann durch die membranassoziierte Dopamin-β-Hydroxylase zu L-Noradrenalin hydroxyliert wird. Dieser Schritt beendet die Synthesekette in den postganglionären sympathischen Nervenzellen, wo das Noradrenalin in den Vesikeln gespeichert bleibt, bis eine Erregung der Nervenfasern, wahrscheinlich über einen verstärkten Einstrom von Ca^{++} -Ionen in die Zelle, zur Exozytose der Vesikel und damit zur Freigabe des Transmitters in den synaptischen Spalt und die Umgebung führt. Zellen des Nebennierenmarks, einige extraadrenale chromaffine Zellen und einige Neuronen des zentralen Nervensystems besitzen das cortisolabhängige Enzym Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase, wodurch sie in der Lage sind, durch Übertragung einer Methylgruppe auf das Noradrenalin Adrenalin zu synthetisieren. (56,75)

Zum Abbau der Katecholamine stehen verschiedene Wege zur Verfügung.

Frei im Zytoplasma sympathischer Nerven befindliches Noradrenalin kann durch die Monoaminoxidase (MAO) und eine Aldehyddehydrogenase über ein nicht stabiles Aldehyd als Zwischenform in 3,4-Dihydroxymandelsäure überführt

werden. Alternativ kann auch durch eine Aldehydreduktase Dihydroxyphenylglykol gebildet werden, wobei aber beim Menschen der zuerst genannte Weg überwiegt. Die in Hirn, Leber und Nieren konzentriert vorkommende MAO dient besonders zum Abbau exzessiver Katecholaminspeicher (59).

Als zweiter Abbauweg steht, hauptsächlich für in den Kreislauf gelangtes Noradrenalin, der durch die Katechol - O - Methyltransferase (COMT) katalysierte Umbau zu Normetanephrin zur Verfügung. Entsprechend entsteht Metanephrin aus Adrenalin. Die COMT kommt in fast allen Geweben vor, ist aber in Leber und Nieren konzentriert.

Der weiter erfolgende Abbau von 3,4 - Dihydroxymandelsäure durch COMT und der Metanephrine durch MAO, wobei auch hier ein instabiles Aldehyd als Zwischenform auftritt, resultiert in der Bildung von 3 - Methoxy - 4 - Hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure, VMS).

Die Bildung von 3 - Methoxy - 4 - Hydroxyphenyläthylglykol als Endprodukt des Katecholaminabbaus stellt beim Menschen einen Nebenweg geringerer Bedeutung dar.

Der jeweils eingeschlagene Abbauweg ist gewebe- und speziesabhängig, wobei Produkte, die die Gewebe verlassen, vor ihrer Ausscheidung durch Leber und Nieren weiter umgewandelt werden können.

Der bedeutendste Mechanismus der Inaktivierung von in den synaptischen Spalt abgegebenem Noradrenalin ist seine aktive, stereoselektive und Na^+ - abhängige Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung, wo es wieder in Form von Vesikeln als inaktiver Transmitter gespeichert wird.

1.2 Phäochromocytome

Phäochromocytome sind katecholaminproduzierende Tumore des chromaffinen Gewebes. Sie sind in etwa 90% der Fälle im Nebennierenmark und zu etwa 10% im extraadrenalen paraganglionären System gelegen, wobei nur 1% aller Phäochromocytome extraabdominal zu finden ist.

Die durch ein Phäochromocytom hervorgerufenen Symptome beruhen entweder direkt auf dem durch den Tumor ausgeschütteten Adrenalin und Noradrenalin, oder sie sind Folge einer durch diese Substanzen hervorgerufenen Hypertonie. Je nachdem, ob im Rahmen der Erkrankung die Plasmakatecholaminspiegel ständig erhöht sind oder ob paroxysmale Spitzenwerte bei ansonsten unauffälligen Katecholaminwerten vorkommen, zwei etwa gleich häufige Varianten der Erkrankung, beobachtet man dauernde oder krisenhaft auftretende Symptome. Dabei werden in einer Krise die Katecholamine direkt aus dem Tumor oder aber nach entsprechender Reizung aus den stark gefüllten physiologischen Speichervesikeln in den präsynaptischen sympathischen Nervenendigungen (45) freigegeben. Diese Krisen können in Bezug auf ihre Häufigkeit (mehrmals täglich bis in Abständen von Monaten) und ihre Dauer (meist nur wenige Minuten, aber manchmal auch Tage andauernd) variieren. Je nach dem Plasmaspiegel und dem prozentualen Anteil der ausgeschütteten Katecholamine können unterschiedliche Symptommuster beobachtet werden.

Die Häufigkeit des Phäochromocytoms wird von MANGER und GIFFORD (75), beruhend auf ihrer eigenen Erfahrung und der vorliegenden Literatur, mit 0.1 - 0.2% der Bevölkerung mit diastolischem Hochdruck angegeben. Dabei bleiben allerdings die Fälle mit paroxysmaler Katecholaminausschüttung unberücksichtigt, sodaß die wahre Morbidität entsprechend höher anzusetzen ist.

Seine Bedeutung trotz seiner relativen Seltenheit erhält das Phäochromocytom dadurch, daß es eine der wenigen kausal kurablen Ursachen der Hypertonie ist. Ungefähr 90% der Patienten, bei denen ein Phäochromocytom operativ entfernt wurde, können als endgültig geheilt angesehen werden (75). Dagegen führt ein unbehandeltes Phäochromocytom oft zum Tode, sei es im akuten Anfall oder auf dem Boden der Schäden, die durch die lange Zeit bestehende Hypertonie hervorgerufen wurden. Die Tatsachen einer nicht geringen Malignitätsrate (ungefähr 10%, wobei bei familiär auftretenden und bei extraadrenal gelegenen Tumoren höhere Raten beobachtet werden (19)) und des möglichen kombinierten Auftretens von Phäochromocytomen und malignen Tumoren anderer endokriner Organe (MEN Typ 2 und Typ 3) zeigen neben der Gefährlichkeit einer bestehenden Hypertonie die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung.

Phäochromocytome sind in ihrer klinischen Erscheinung von einer außerordentlichen Variabilität geprägt. Sie können eine Vielzahl von Symptomen aufweisen (Tabelle 2) und die verschiedensten Krankheitsbilder imitieren. Daher sind schon bei geringem Verdacht, wozu jede schwere und ätiologisch ungeklärte Hypertonie zählt, besonders, wenn sie therapieresistent oder mit anderen Symptomen kombiniert ist, und bei jedem anfallsweisen Auftreten verdächtiger Symptome laborchemische Untersuchungen zur Abklärung des Falles erforderlich.

Neben der Bestimmung von Katecholaminen und deren Metaboliten (Metanephrine und Vanillinmandelsäure) im Urin bietet sich, besonders bei Patienten mit Dauerhypertonie oder in Verbindung mit speziellen Tests, seit einigen Jahren die direkte Bestimmung der Katecholamine im Plasma an. Dieses Verfahren hat durch grundlegende Veränderungen in Ansatz und Durchführung seit seiner erstmaligen Praktizierung durch LUND und MÖLLER im Jahre 1951 (68) stän-

dig an Spezifität und Sensitivität gewonnen. Die Untersuchung kann an relativ kleinen Plasmamengen auf fluorometrischem oder radioenzymatischem Weg in einigen großen Laboratorien durchgeführt werden.

Tabelle 2 Symptome eines Phäochromocytoms (nach 52)

	%
Hochdruck	mehr als 98
nur intermittierend	2 - 50
dauernd	50 - 60
mit überlagerten Paroxysmen	ca. 50
Kopfschmerzen	72 - 92
Fieber	bis 66
Schwitzen	60 - 70
Herzklopfen, Tachykardie	51 - 73
Nervosität	35 - 40
Gewichtsverlust	40 - 70
Augenhintergrundsveränderungen	50 - 70
Blässe	28 - 60
Schmerzen im Thorax / Abdomen	22 - 48
Übelkeit, Erbrechen	26 - 43
Schwäche, Müdigkeit	15 - 38

weniger häufig: Sehstörungen, Konstipation, Parästhesien und Schmerzen in den Armen, Polydypsie, Polyurie, Erröten, Akrozyanose, Dyspnoe, leichter Schwindel, Grand-mal Anfälle, Bradykardie, Temperaturempfindlichkeit, tastbare Resistenz im Abdomen, Schluckstörungen, Mundsperrre, Tinnitus, Dysarthrie

1.3 Plasmanoradrenalin Spiegel und darauf Einfluß nehmende Größen

Das Noradrenalin im Plasma Gesunder stammt zum größten Teil aus den postganglionären sympathischen Nervenendigungen (58). Seine Plasmakonzentration hängt neben lokalen Faktoren (Dichte, Verteilung und Weite der Synapsen) hauptsächlich von der Freisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln ab und ist durch ein Überfließen von Noradrenalin, das nicht durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Axon inaktiviert wurde, in die Zirkulation zu erklären. Die Halbwertszeit des Noradrenalins im Plasma ist kurz (2.3 min (99)). Daher ist die Noradrenalinplasmakonzentration bei Gesunden ein empfindlich reagierendes Pendant zur Aktivität des sympathischen Nervensystems (56). Unter Ruhebedingungen wurde mit der von uns angewandten fluorometrischen Bestimmungsmethode für Noradrenalin ein oberer Normwert ($\bar{x} + 2SE$) von 346 ng/l ermittelt (20).

Phäochromocytome geben die von ihnen produzierten Katecholamine direkt in die Zirkulation ab (105) und können zu einer starken Anreicherung von Katecholaminen in extratumoralen Geweben führen (45). Es kommt krisenhaft oder dauernd zu einer Erhöhung der Plasmakatecholaminspiegel (44), weshalb die Diagnosestellung durch den Nachweis dieser Katecholaminspiegelerhöhung möglich ist.

Jedoch müssen bei der Katecholaminbestimmung, ob im Urin oder im Plasma, einige Faktoren beachtet werden, die entweder mit der Meßmethode interferieren oder die Plasmakatecholaminspiegel verändern, sodaß daraus falsche Ergebnisse resultieren können. Zu diesen Faktoren gehören Medikamente, Bedingungen während der Probengewinnung und bestehende Erkrankungen.

Bei den Medikamenten sind insbesondere die im Rahmen einer Hochdrucktherapie angewandten Substanzen zu nennen,

da sie entweder in ihrer chemischen Struktur den Katecholaminen ähnlich sind oder in den Katecholaminstoffwechsel eingreifen (19). alpha- und beta-Rezeptorenblocker führen zu einer Erhöhung oder einer Erniedrigung (6) der Plasmawerte des Noradrenalins. Guanethidin und Reserpin deprimieren die Katecholaminspiegel. alpha-Methyldopa täuscht durch Interferenz bei fluorometrischen Messungen stark erhöhte Werte vor. Daher sollten diese Substanzen 10-14 Tage vor der Untersuchung abgesetzt werden. Eine wichtige Ausnahme von dieser Regel bildet das Clonidin, nach dessen Absetzen durch ein Rebound-Phänomen stark erhöhte Katecholaminwerte beobachtet werden, sodaß man die Gabe dieses Medikamentes nicht unterbrechen sollte. Clonidin führt über die Stimulation zentraler alpha-Rezeptoren (104) zu einer Erniedrigung der Katecholaminplasmaspiegel. Bei Phäochromocytomen, bei denen die Katecholamine die physiologischen Speicher- und Freisetzungsmechanismen umgehen (105), wird dieser Effekt nicht beobachtet (5).

Als weitere Substanzen mit Einfluß auf Bestimmungsmethoden oder Katecholaminplasmakonzentration können genannt werden: L-Dopa, Äther, Chloroform, Mescaline, Tetracycline, Chlorpromazin, Erythromycin, Chinin, Amphetamin, Phenothiazine und Sympathomimetika (19,71,72,74).

Sympathische Stimulation durch Kälte, Schmerz, Angst, Aufregung, körperliche Anstrengung, Hypoglykämie, Hyperkapnie, Blutungen oder Hypotonus (58,72,73) führt durch Ausschüttung von Katecholaminen zu erhöhten Werten. Sie muß daher bei der Blutabnahme zur Katecholaminbestimmung unbedingt vermieden werden, was aber durch entsprechende Vorbereitung und Beobachtung des Patienten und Gestaltung der Umgebung im allgemeinen leicht zu erreichen ist.

ZIEGLER et al. beschrieben eine Korrelation der Noradrenalinplasmawerte mit dem Alter (107). CRYER (22) konnte eine solche Korrelation nicht finden. DE CHAMPLAIN

et al. (27) berichten über eine Korrelation zwischen Noradrenalin und Alter lediglich bei normotensiven Probanden, während BRECHT et al. (7) einen solchen Zusammenhang nur bei Hypertonikern nachweisen konnten. Trotz der Strittigkeit dieser Frage läßt sich aufgrund der genannten Untersuchungen sagen, daß auch bei hohem Alter eines Probanden keine per se signifikant über der Norm liegenden Noradrenalinwerte zu erwarten sind.

Erhöhte Plasmanoradrenalinwerte bei Patienten mit essentieller Hypertonie wurden beschrieben, jedoch sind die zahlreichen in den vergangenen Jahren zu diesem Thema erschienenen Publikationen zu teilweise recht unterschiedlichen Ergebnissen gekommen (39).

Auch verschiedene andere Erkrankungen haben eine Anhebung der PlasmanoradrenalinKonzentration zur Folge (Tabelle 3).

Tabelle 3 Zustände und Erkrankungen, die mit
erhöhten Plasmanoradrenalinspiegeln
einhergehen

- Hypotension (52)
- Hypertonie (?) (39)
- erhöhter intrakranieller Druck (72)
- akuter spinaler Querschnitt (72)
- Hämolyse (72)
- Hyperbilirubinämie (72)
- Leberfunktionsstörungen (47)
- Ulcus ventriculi (57)
- Niereninsuffizienz (72)
- Lymphome (52)
- Azidose (9,69,80)
- Herzinsuffizienz (10,65)
- Myokardinfarkt (22)
- Hypothyreose (16,21,35,97)
- Nebennierenrindeninsuffizienz (18)
- Depressionen (66,86)
- Hypophysektomie (14,82)
- Hyponatriämie (22)
- Hunger (15)
- Rauchen (52)
- Elektroschocktherapie (52)
- Hypoxie (58)
- Kälte (58)
- Schmerz (58)
- Angst (58)
- Ärger (58)
- Bewegung (58)
- Blutung (58)

II. FRAGESTELLUNG

Phäochromocytome sind durch eine Hypertonie und eine Reihe anderer Symptome gekennzeichnet, die durch kontinuierlich oder krisenhaft freigesetzte Katecholamine hervorgerufen werden. Der Nachweis erhöhter Katecholaminwerte in Urin oder Plasma, spontan oder nach Provokation, ist daher verbindlich in der nichtinvasiven Diagnostik eines Phäochromocytoms.

Es sind eine Reihe anderer Erkrankungen beschrieben worden, in deren Folge es ebenfalls zu erhöhten Plasmatoradrenalininkonzentrationen kommen kann.

Diese Arbeit soll erörtern, ob durch die simultane Bestimmung des Plasmanoradrenalins und des Blutdrucks eine Differenzierung zwischen Phäochromocytomen, Hypertonien anderer Genese und Krankheitsbildern, die mit erhöhten Noradrenalinplasmaspiegeln einhergehen, möglich ist, wobei aus der letztgenannten Gruppe Patienten mit den Diagnosen Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison, Zustand nach Adrenalektomie), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (bzw. Zustand nach Hypophys-ektomie), Schmidt - Syndrom (Autoimmun - Polyendokrinopathie) und dekompensierte Leberzirrhose untersucht wurden.

Des weiteren soll geklärt werden, ob zwischen der Höhe der Noradrenalinplasmakonzentration und Parametern des Grades der Substitution beziehungsweise der Restfunktion bei endokrinen Insuffizienzen und bei dekompensierter Leberzirrhose ein korrelativer Zusammenhang nachweisbar ist.

III. PATIENTEN UND METHODE

3.1 Patienten

Untersucht wurden normale Kontrollpersonen und Patienten, die sich unter den Diagnosen

- Phäochromocytom
- essentielle Hypertonie
- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz beziehungsweise Zustand nach Hypophysektomie wegen eines Adenoms oder eines Kraniopharyngeoms
- Morbus Addison
- Hypothyreose
- Zustand nach Adrenalektomie wegen eines Cushing - Syndroms
- Schmidt - Syndrom (Autoimmun - Polyendokrinopathie)
- dekompensierte Leberzirrhose

in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden.

Patienten, die unter antihypertensiver Medikation standen, wurden wegen des beschriebenen Einflusses der entsprechenden Medikamente auf die Plasmakatecholamin-konzentrationen von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.1.1 Die Gruppe der Normalpersonen setzte sich zusammen aus freiwilligen Probanden, Patienten, die sich wegen einer Psoriasis in stationärer dermatologischer Behandlung befanden, und Personen, bei denen zum Ausschluß eines Phäochromocytoms ein Glukogontest mit negativem Ergebnis durchgeführt wurde, wobei jeweils ein im Normbereich liegender Blutdruck ($\leq 140/90$ mmHg) zur Bedingung gemacht wurde.

3.1.2 Die Werte für die Gruppe "Phäochromocytom" wurden in verschiedenen Phasen der präoperativen Diagnostik an Patienten erhoben, bei denen die Diagnose postoperativ gesichert wurde.

3.1.3 Die Patienten der Gruppe "Hochdruck" sind Personen, bei denen aus verschiedenen Gründen eine Plasmakatecholaminbestimmung durchgeführt wurde, die dabei einen Blutdruck von mehr als $145/95$ mmHg aufwiesen und bei denen eine bestehende Grunderkrankung weitestgehend ausgeschlossen werden konnte.

3.1.4 Die Patienten mit der Diagnose "dekompensierte Leberzirrhose" befanden sich sämtlich wegen einer zirrhotischen Leberfunktionsstörung oder deren Folgen in stationärer Behandlung. Bei ihnen wurde eine Plasmakatecholaminbestimmung vorgenommen, wenn aktuelle Messungen der Parameter NH_3 , Bilirubin, Cholinesterase oder Quick-Wert auf eine noch bestehende Insuffizienz der Leberfunktion schließen ließen.

3.1.5 Die Gruppen "Hypothyreose", "Morbus Addison", "Hypophysenvorderlappeninsuffizienz", "Zustand nach Adrenalektomie", "Schmidt-Syndrom" und "Hypothyreose + Z.n. Adrenalektomie" setzten sich aus Personen zusammen, die sich unter der jeweiligen Diagnose in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden und in verschiedenem Maße unter Substitution der bei ihnen insuffizienten endo-

krinen Funktion standen. Dieser unterschiedliche Grad der Substitution erlaubte eine Betrachtung eventueller Abhängigkeiten des Noradrenalinplasmaspiegels von den jeweils in engem zeitlichen Zusammenhang bestimmten relevanten Hormonkonzentrationen im Plasma.

3.2 Methodik

Gegenstand der Untersuchung waren die Parameter Plasmaadrenalin, Plasmanoradrenalin und arterieller Blutdruck, sowie die Plasmakonzentrationen von Cortisol, ACTH, T_3 und T_4 . Bei den Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden die Parameter Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, NH_3 und Thromboplastinzeit nach Quick in die Betrachtung einbezogen.

Bei den gesunden Probanden und den Patienten mit Phäochromocytomen, essentieller Hypertonie und dekompensierter Leberzirrhose wurde unter simultaner Messung des Blutdrucks Blut zur Bestimmung der Katecholamine abgenommen. Im Gegensatz dazu wurden bei den meisten Patienten mit endokrinen Insuffizienzen die relevanten Werte den Krankenakten entnommen. Da jedoch in diesen Fällen nicht immer ein zum Zeitpunkt der Blutentnahme bestimmter Blutdruckwert dokumentiert war, wurden in einigen Fällen Blutdruckwerte, die innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden vor oder nach der Blutentnahme bestimmt und dokumentiert worden waren, übernommen, wobei allerdings ein dem Krankenblatt entnehmbares konstantes Blutdruckverhalten des Patienten zur Voraussetzung gemacht wurde. Auch die Werte für Cortisol, ACTH, T_3 , T_4 , Bilirubin, NH_3 und Quick wurden den Akten entnommen.

Das Blut zur Bestimmung der Katecholamine wurde in ruhiger Umgebung aus einer in einer Kubitalvene liegenden Verweilkanüle, die bis zur Beruhigung des Patienten min-

destens 10 Minuten gelegen hatte, am ruhenden Patienten unter Heparinzusatz entnommen. 20 ml Blut wurden nach Zugabe von 20 mg NaSO_3 im direkten Anschluß an die Entnahme bei $+4^\circ\text{C}$ zentrifugiert. Aus dem Überstand wurden nach der von CORDES (17) modifizierten RENZINI-Methode (89) fluorometrisch die Katecholamine bestimmt. Die mit dieser Methode erhaltenen Werte stimmen gut mit den Ergebnissen radioenzymatischer Untersuchungen überein. Vergleichsmessungen an 42 Proben, aus denen die Katecholamine sowohl fluorometrisch nach RENZINI und CORDES als auch radioenzymatisch nach DA PRADA und ZÜRCHER (26) bestimmt wurden, ergaben beim Noradrenalin für die beiden Verfahren einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0.982$ (Abb. 23).

Der Blutdruck wurde auskultatorisch gemessen. Die Werte für den mittleren arteriellen Druck (MAD) ergaben sich aus folgender Formel:

$$\text{MAD} = \frac{1}{3} (2 \text{RR}_d + \text{RR}_s)$$

RR_d : diastolischer Druck
 RR_s : systolischer Druck

Die Parameter T_3 , T_4 und Cortisol wurden in den Laboratorien der Abteilung für Endokrinologie an der II. Medizinischen Klinik, Universitätskliniken Mainz, nach radioimmunologischen Verfahren am Gerät "ARIA II", Becton Dickinson Immunodiagnostics, bestimmt. Die Messung des ACTH erfolgte mit einem Reagenziensatz der Firma IDW.

Für diese Meßgrößen gelten in den oben genannten Laboratorien bei den angeführten Methoden folgende Normbereiche:

T_3	84 - 196 ug/dl
T_4	4.5 - 10.5 ug/dl
Cortisol	7 - 25 ug/dl (morgens)
ACTH	< 100 pg/ml

CORDES (20) gibt für nach seiner Methode bestimmte Katecholamine folgende obere Normgrenzen ($\bar{x} + 2\text{SE}$) an:

Noradrenalin	346 ng/l
Noradrenalin + Adrenalin	456 ng/l

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Universitätskliniken Mainz, unter Verwendung der Programme BMDP 2D und 6D, Health Sciences Computing Facility, University of California, Los Angeles, vom November 1979.

Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte mit dem STUDENT's t-Test für unverbundene Stichproben:

$$\left| \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{SQ_X + SQ_Y}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \right| \geq t_{(n_1 + n_2 - 2); (1 - \alpha/2)}$$

Die Signifikanzschranken p wurden unter den jeweiligen Freiheitsgraden den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy (28) entnommen. Es bedeutet:

$p < 0.001$	hochsignifikant
$p < 0.01$	signifikant
$p < 0.02 - 0.05$	gering signifikant
$p < 0.1$	Trend

Wegen der asymmetrischen Verteilung der Noradrenalinwerte wurde zur Erstellung der bivariaten Verteilungen und zur Bestimmung der Korrelationskoeffizienten für den Parameter Noradrenalin der dekadische Logarithmus ($\log NA$) des jeweiligen Wertes verwandt.

n bezeichnet die Zahl der Werte, die nicht immer mit der Zahl der Patienten übereinstimmt. Häufig wurden von einzelnen Patienten mehrere, zu verschiedenen Zeitpunkten erhobene Wertegruppen in die Betrachtung einbezogen.

IV. ERGEBNISSE

4.1 NORMGRUPPE

In der Gruppe der 23 untersuchten Normalpersonen ergab sich ein mittlerer Noradrenalinplasmaspiegel von 201 ± 70 ng/l. Daraus errechnet sich als oberer Normwert des Plasmanoradrenalins ($\bar{x} + 2SE$) 341 ng/l.

Die Adrenalinplasmaspiegel lagen im Durchschnitt bei 56 ± 37 ng/l.

Der Mittelwert des mittleren arteriellen Drucks lag bei 94.8 ± 5.9 mmHg.

Eine signifikante Korrelation zwischen den Plasmanoradrenalinwerten (log NA) und dem jeweils simultan bestimmten MAD ließ sich nicht nachweisen ($r = 0.247$; n.s.; Abb. 2).

Auch zwischen dem Probandenalter und den Noradrenalinwerten (log NA) konnten wir keinen signifikanten linearen Zusammenhang finden ($r = 0.334$; n.s.; Abb. 3).

4.2 PHAEOCHROMOCYTOM

Bei den 32 Patienten mit Phäochromocytomen wurden 41 Plasmakatecholamin- und Blutdruckbestimmungen durchgeführt.

Das Plasmanoradrenalin lag im Mittel bei 2862 ± 2979 ng/l (hochsignifikant erhöht; $p < 0.001$), das Plasmaadrenalin bei 269 ± 638 ng/l.

Der MAD betrug durchschnittlich 114.5 ± 18.2 mmHg (hochsignifikant erhöht; $p < 0.001$).

Die Korrelation zwischen Plasmanoradrenalin (log NA) und dem MAD war hochsignifikant ($r = 0.700$; $p < 0.001$; Abb. 4)

20 der bestimmten Werte stammen von Patienten, deren Phäochromocytom sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin produzierte (a), während 21 Werte bei Patienten erhoben wurden, in deren Plasma nur Noradrenalin nachzuweisen war (b).

Bei getrennter Betrachtung dieser beiden Gruppen ergibt sich folgendes Bild:

a) Tumor A und NA produzierend

NA	1538 ± 1471 ng/l
A	552 ± 834 ng/l
MAD	106 ± 11.5 mmHg
r (log NA; MAD)	0.400 $p < 0.1$

b) Tumor nur Noradrenalin produzierend

NA	4122 ± 3505 ng/l
A	0 ± 0 ng/l
MAD	121.8 ± 20.5 mmHg
r (log NA; MAD)	0.869 $p < 0.001$

4.3 HYPERTONIE

Bei den 23 untersuchten Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten lagen die Plasmanoradrenalin Spiegel mit 215 ± 73 ng/l im Bereich der Norm.

Die Adrenalinplasmaspiegel lagen im Mittel bei 44 ± 39 ng/l.

Der MAD betrug im Durchschnitt 125 ± 12.2 mmHg (hochsignifikant erhöht; $p < 0.001$).

Eine Korrelation zwischen Plasmanoradrenalin (log NA) und dem simultan bestimmten MAD bestand nicht ($r = 0.191$; n.s.; Abb. 5).

4.4 ENDOKRINE INSUFFIZIENZEN

Bei den untersuchten Patientengruppen mit endokrinen Insuffizienzen ließen sich fast regelmäßig erhöhte Plasmaspiegel des Noradrenalins nachweisen:

	n	NA [ng / l]	
HVL - Insuffizienz	84	296 $\pm$ 159	p < 0.01
Morbus Addison	38	387 $\pm$ 211	p < 0.001
Hypothyreose	8	479 $\pm$ 262	p < 0.001
Z. n. Adrenalektomie	26	340 $\pm$ 237	p < 0.02
Schmidt - Syndrom	11	489 $\pm$ 310	p < 0.001
Hypothy. + Z. n. Adrekt.	4	198 $\pm$ 66	n.s.

Die Adrenalinplasmaspiegel lagen bei keiner der Gruppen über der Norm:

	n	A [ng / l]
HVL - Insuffizienz	84	33 $\pm$ 59
Morbus Addison	38	13 $\pm$ 26
Hypothyreose	8	15 $\pm$ 28
Z. n. Adrenalektomie	26	11 $\pm$ 25
Schmidt - Syndrom	11	2 $\pm$ 6
Hypothy. + Z. n. Adrekt.	4	13 $\pm$ 25

Die bei den Untersuchungen erhobenen Blutdruckwerte ergaben folgende Ergebnisse für den MAD:

	n	MAD [mmHg]	
HVL - Insuffizienz	84	104.0 $\pm$ 16.1	p < 0.01
Morbus Addison	38	94.7 $\pm$ 13.8	n.s.
Hypothyreose	8	96.9 $\pm$ 12.4	n.s.
Z. n. Adrenalektomie	26	105.1 $\pm$ 20.2	p < 0.05
Schmidt - Syndrom	11	92.0 $\pm$ 15.9	n.s.
Hypothy. + Z. n. Adrekt.	4	103.3 $\pm$ 17.6	n.s.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Plasmanoradrenalin (log NA) und dem MAD bestand bei keiner dieser Gruppen:

	r (log NA; MAD)		
HVL - Insuffizienz	0.126	n.s.	Abb. 6
Morbus Addison	- 0.071	n.s.	Abb. 7
Hypothyreose	- 0.172	n.s.	Abb. 8
Z. n. Adrenalektomie	- 0.294	n.s.	Abb. 9
Schmidt - Syndrom	- 0.382	n.s.	Abb. 10
Hypothyre. + Z. n. Adrekt.	- 0.502	n.s.	

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten zwischen dem log Noradrenalin und den Plasmawerten der Parameter Cortisol, ACTH, T₃ und T₄ ergab folgende Ergebnisse:

		n	r		
HVL - Insuffizienz	Cort	66	- 0.028	n.s.	
	ACTH	21	0.229	n.s.	
	T ₃	67	0.067	n.s.	
	T ₄	70	0.146	n.s.	
Morbus Addison	Cort	31	- 0.138	n.s.	
	ACTH	26	0.385	p < 0.1	Abb. 12
	T ₃	16	0.043	n.s.	
	T ₄	16	- 0.507	p < 0.05	Abb. 13
Hypothyreose	T ₃	5	- 0.152	n.s.	
	T ₄	5	- 0.284	n.s.	
Z. n. Adrenalektomie	Cort	22	- 0.191	n.s.	
	ACTH	23	- 0.234	n.s.	
	T ₃	11	0.523	p < 0.1	Abb. 14
	T ₄	11	0.025	n.s.	
Schmidt - Syndrom	Cort	7	0.516	n.s.	
	ACTH	6	0.102	n.s.	
	T ₃	8	- 0.506	n.s.	
	T ₄	8	- 0.302	n.s.	

4.6 GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

4.6.1 Legenden

Abb. 2:

Korrelation des mittleren arteriellen Drucks (MAD) zur Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) bei 23 Normalpersonen ($r = 0.247$; n.s.)

Abb. 3:

Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) zum Alter bei 23 Normalpersonen ($r = 0.334$; n.s.)

Abb. 4:

Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit Phäochromocytomen ($r = 0.700$; $n = 41$; $p < 0.001$)

- Noradrenalin und Adrenalin produzierende Tumore
- nur Noradrenalin produzierende Tumore

Abb. 5:

Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei 23 Patienten mit essentieller Hypertonie ($r = 0.191$; n.s.)

Abb. 6:

Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ($r = 0.126$; $n = 84$; n.s.)

Abb. 7:

Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit Morbus Addison ($r = -0.071$; $n = 38$; n.s.)

Abb. 8:

Korrelation der Plasmanoradrenalin-konzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit Hypothyreose ($r = -0.172$; $n = 8$; n.s.)

Abb. 9:

Korrelation der Plasmanoradrenalin-konzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten im Zustand nach Adrenalektomie ($r = -0.294$; $n = 26$; n.s.)

Abb. 10:

Korrelation der Plasmanoradrenalin-konzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit Schmidt-Syndrom (Autoimmun-Polyendokrinopathie) ($r = -0.382$; $n = 11$; n.s.)

Abb. 11:

Korrelation der Plasmanoradrenalin-konzentration (NA) zum mittleren arteriellen Druck (MAD) bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ($r = -0.647$; $n = 9$; $p < 0.1$)

Abb. 12:

Korrelation des Plasmanoradrenalins (NA) zur Plasmakonzentration des ACTH bei Patienten mit Morbus Addison ($r = 0.385$; $n = 26$; $p < 0.1$)

Abb. 13:

Korrelation des Plasmanoradrenalins (NA) zur Plasmakonzentration des T_4 bei Patienten mit Morbus Addison ($r = -0.507$; $n = 16$; $p < 0.05$)

Abb. 14:

Korrelation des Plasmanoradrenalins (NA) zur Plasmakonzentration des T_3 bei Patienten im Zustand nach Adrenalektomie ($r = 0.523$; $n = 11$; $p < 0.1$)

Abb. 15:

Plasmanoradrenalinwerte ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven:

NORM: Normalpersonen

PHEO: Phäochromocytom

HOCHDR: essentielle Hypertonie

DEK LZ: dekompensierte Leberzirrhose

HYPOTH: Hypothyreose

ADDISON: Morbus Addison

HVL - INS: Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

ADREKT: Zustand nach Adrenalektomie

SCHMIDT: Schmidt - Syndrom (Autoimmun - Polyendokrinopathie)

HYPOTH + ADREKT: Hypothyreose und Zustand nach Adrenalektomie

Abb. 16:

Plasmaadrenalinwerte ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 17:

Mittlerer arterieller Druck ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 18:

Alter ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 19:

Plasmacortisolkonzentrationen ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 20:

Plasmakonzentrationen des ACTH ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 21:

Plasmakonzentrationen des T_3 ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 22:

Plasmakonzentrationen des T_4 ($\bar{x} + SE$) bei den untersuchten Kollektiven

Abb. 23:

Korrelation der fluorometrisch bestimmten Noradrenalin-
konzentration (NA_{fl}) zur radioenzymatisch bestimmten Noradre-
nalinkonzentration (NA_{re}) an 42 Plasmaproben ($r = 0.982$;
 $p < 0.001$)

Abb. 24:

Korrelation zwischen Plasmanoradrenalin-konzentration (NA)
und mittlerem arteriellem Druck (MAD) bei Patienten mit
Phäochromocytom (o) und bei Normalpersonen, Hypertonikern
und Patienten mit endokrinen Insuffizienzen beziehungsweise
dekompensierter Leberzirrhose (•)

4.6.2 Graphische Darstellungen

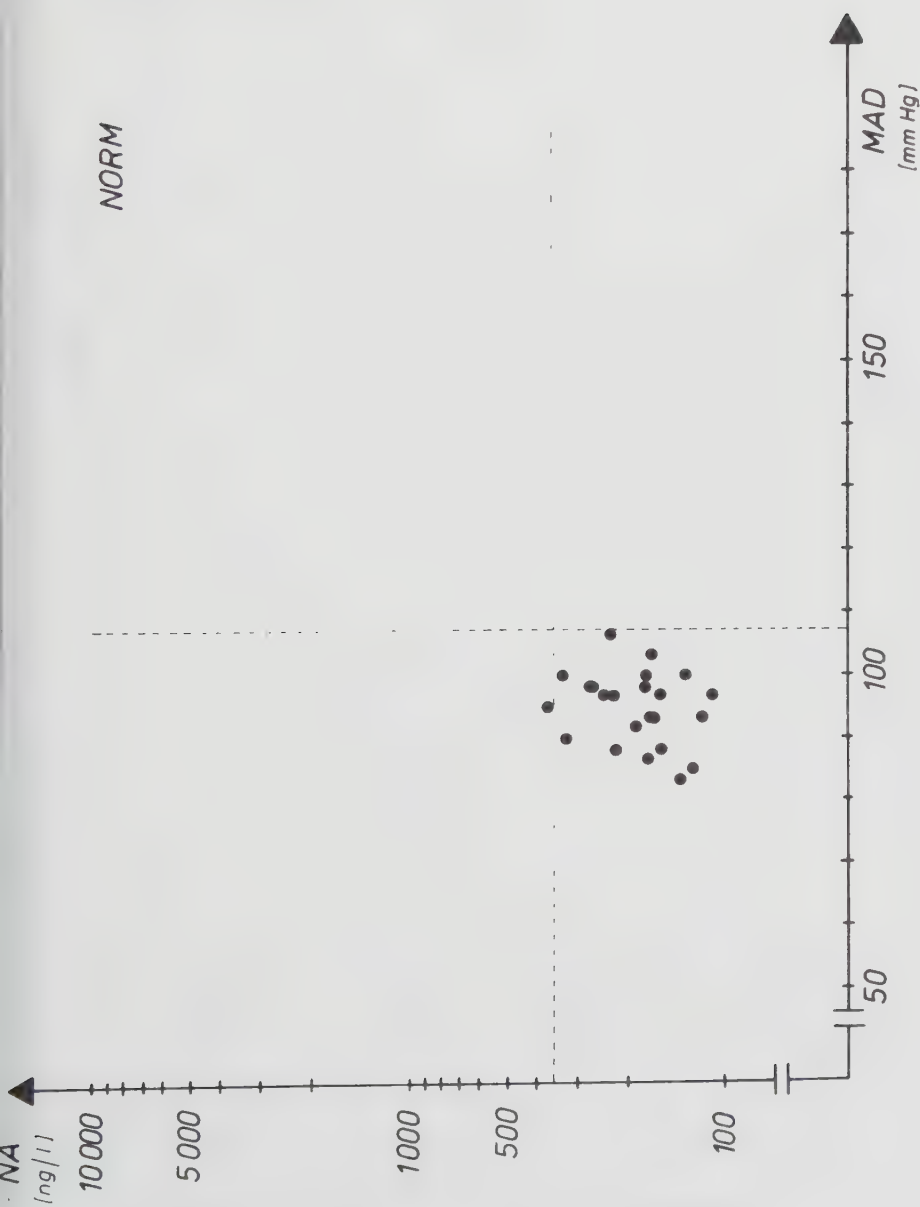


Abbildung 2

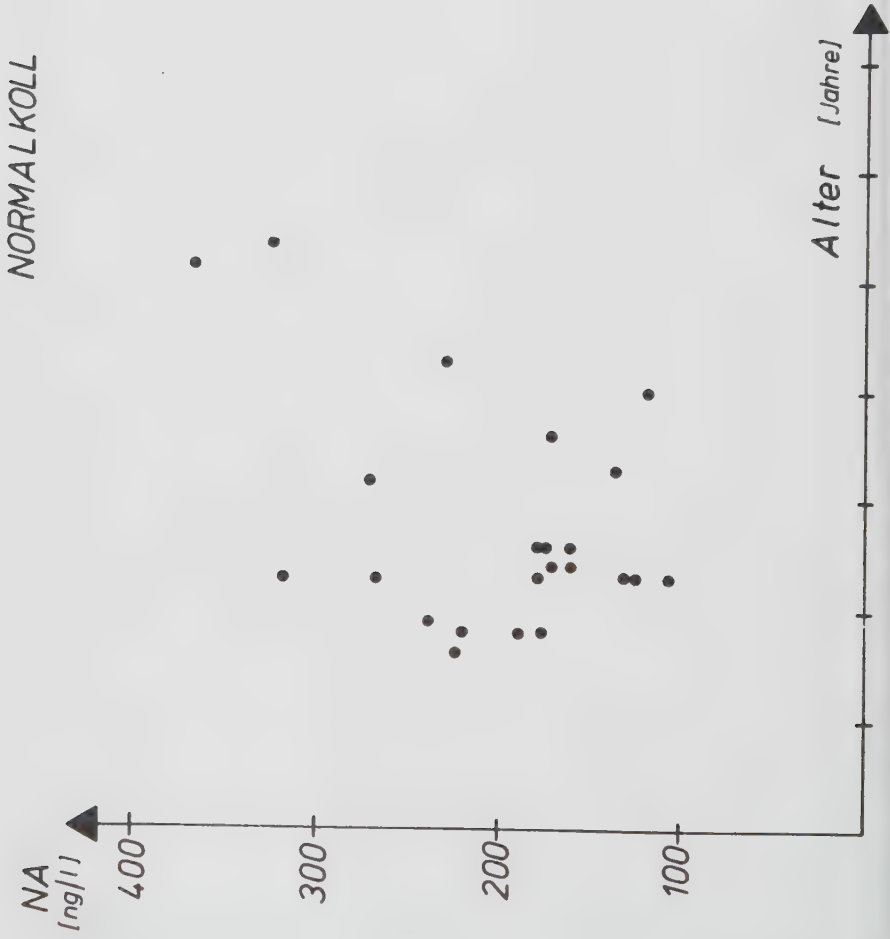


Abbildung 3

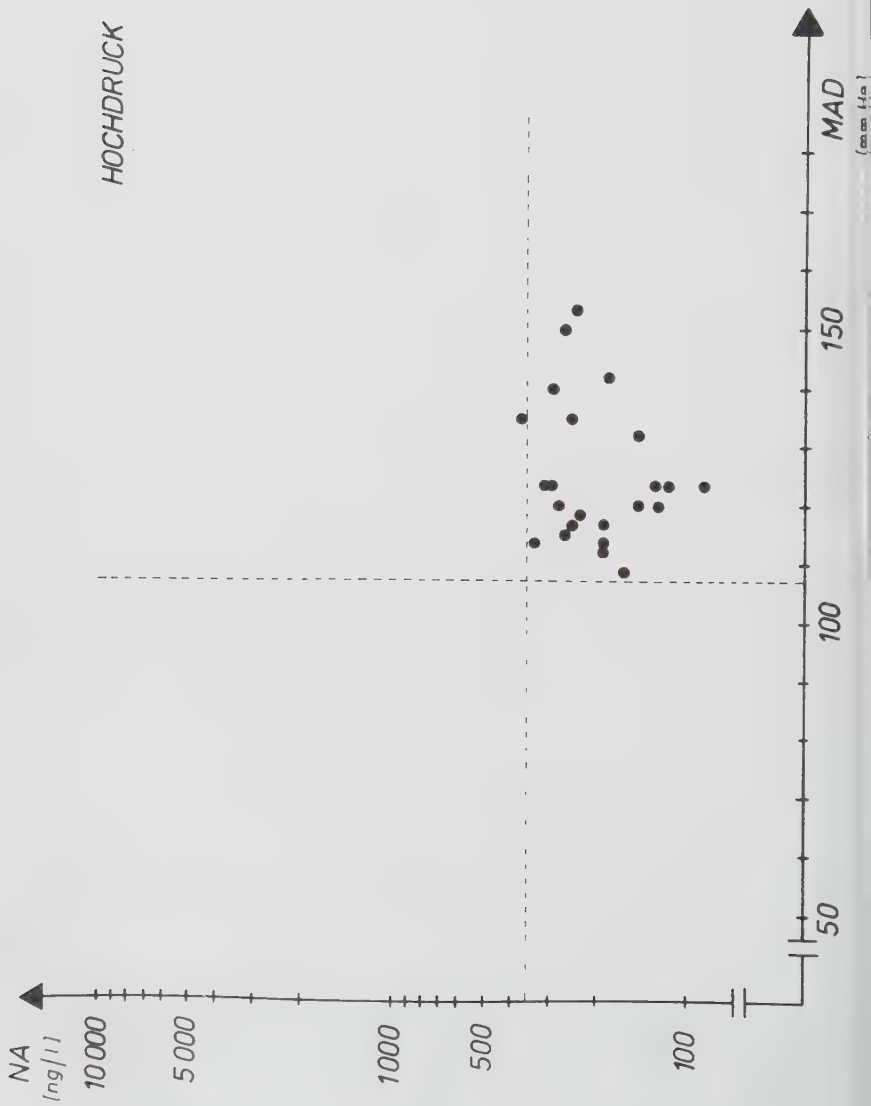


Abbildung 5

HVL-INSUFFIZIENZ

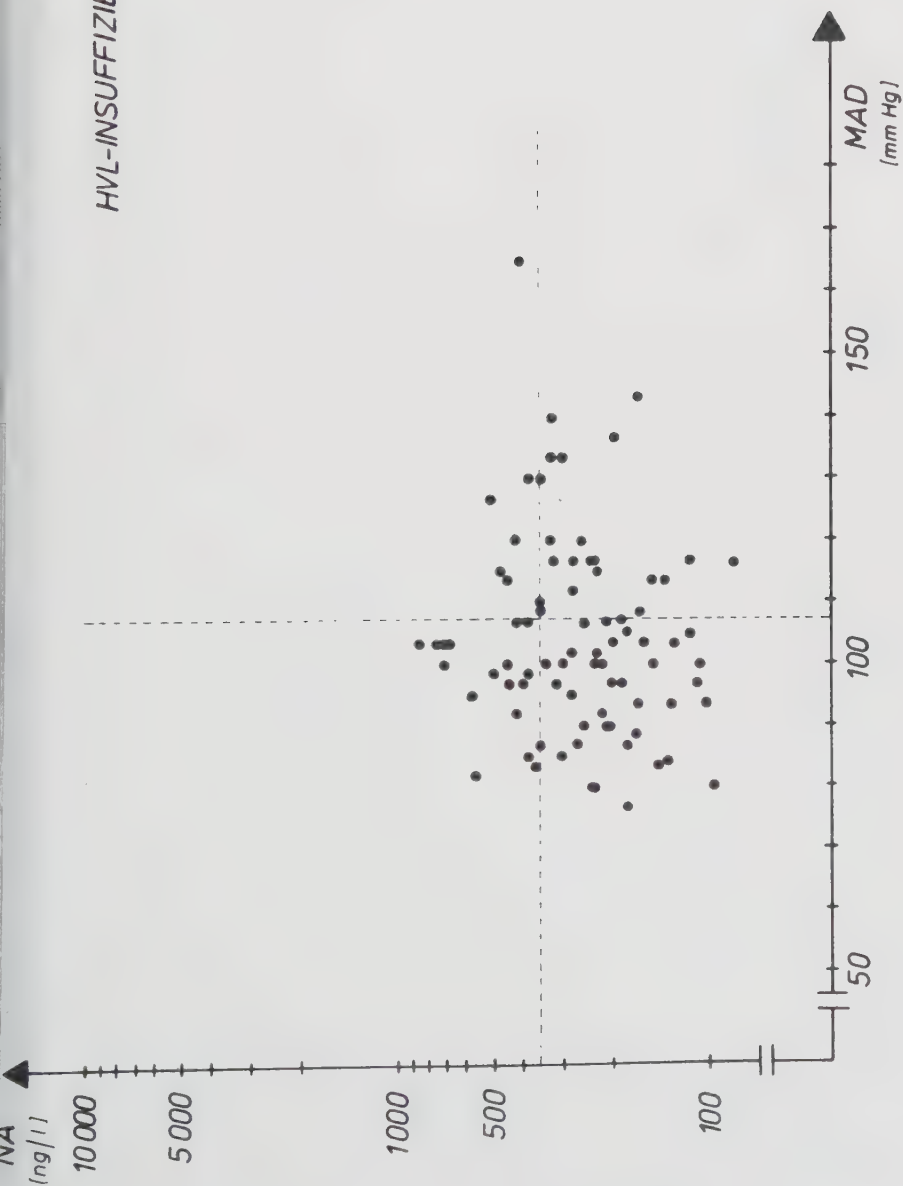


Abbildung 6

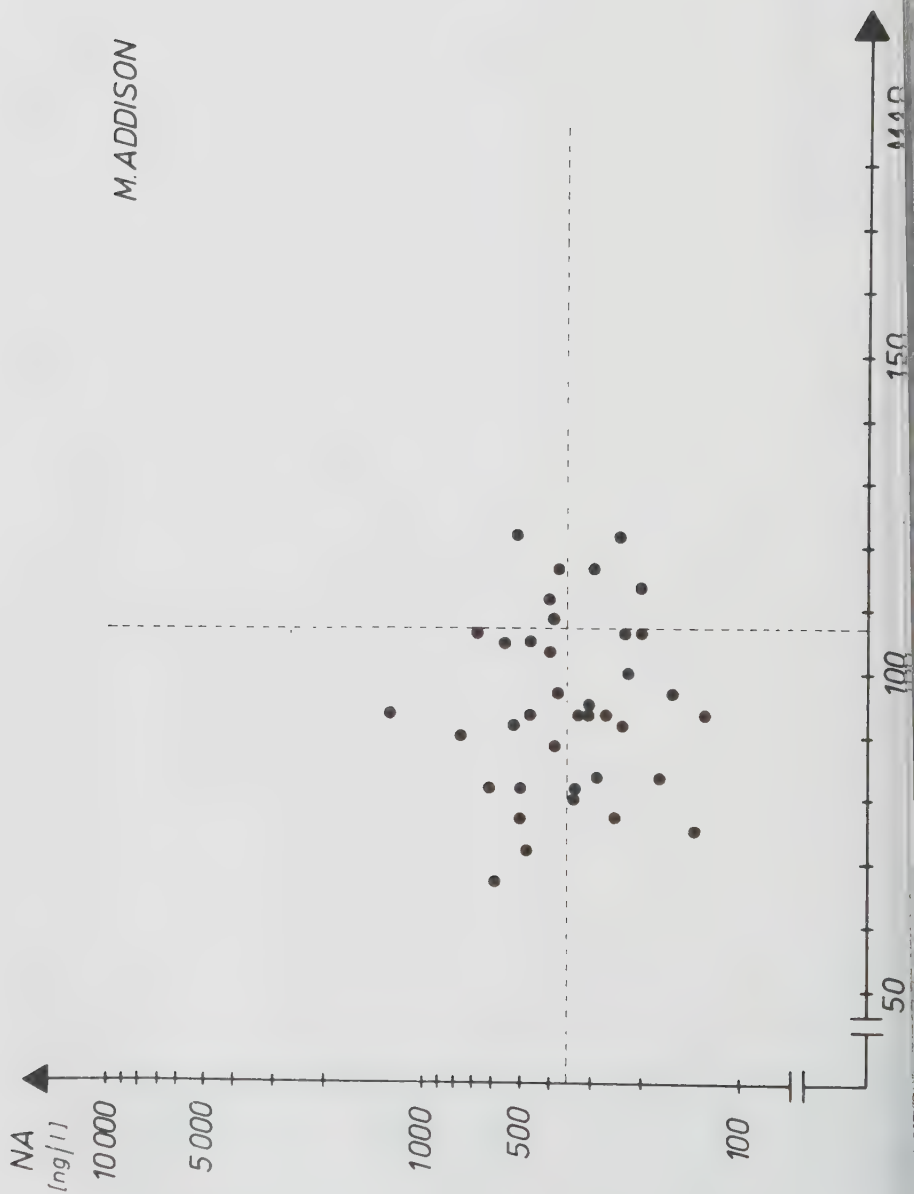


Abbildung 7

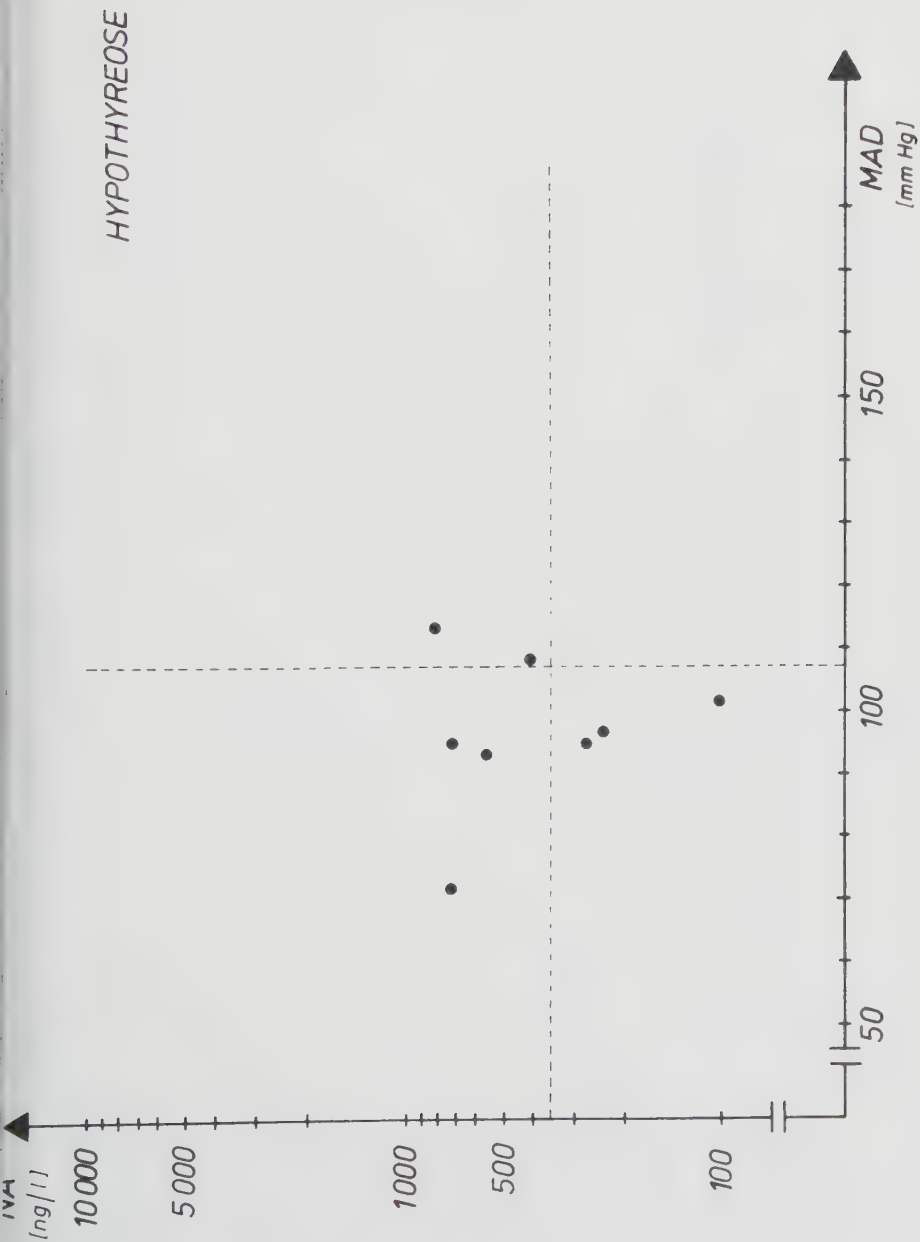


Abbildung 8

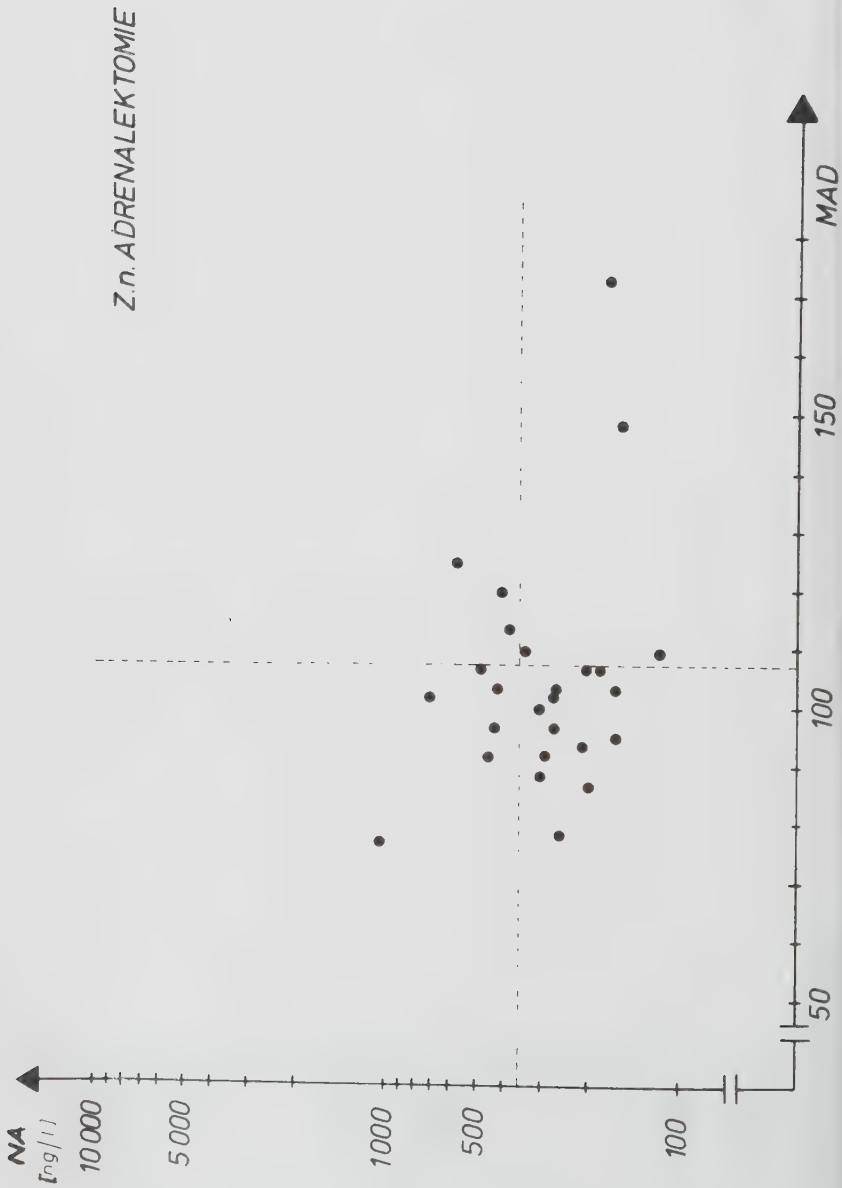


Abbildung 9

SCHMIDT - SYNDROM

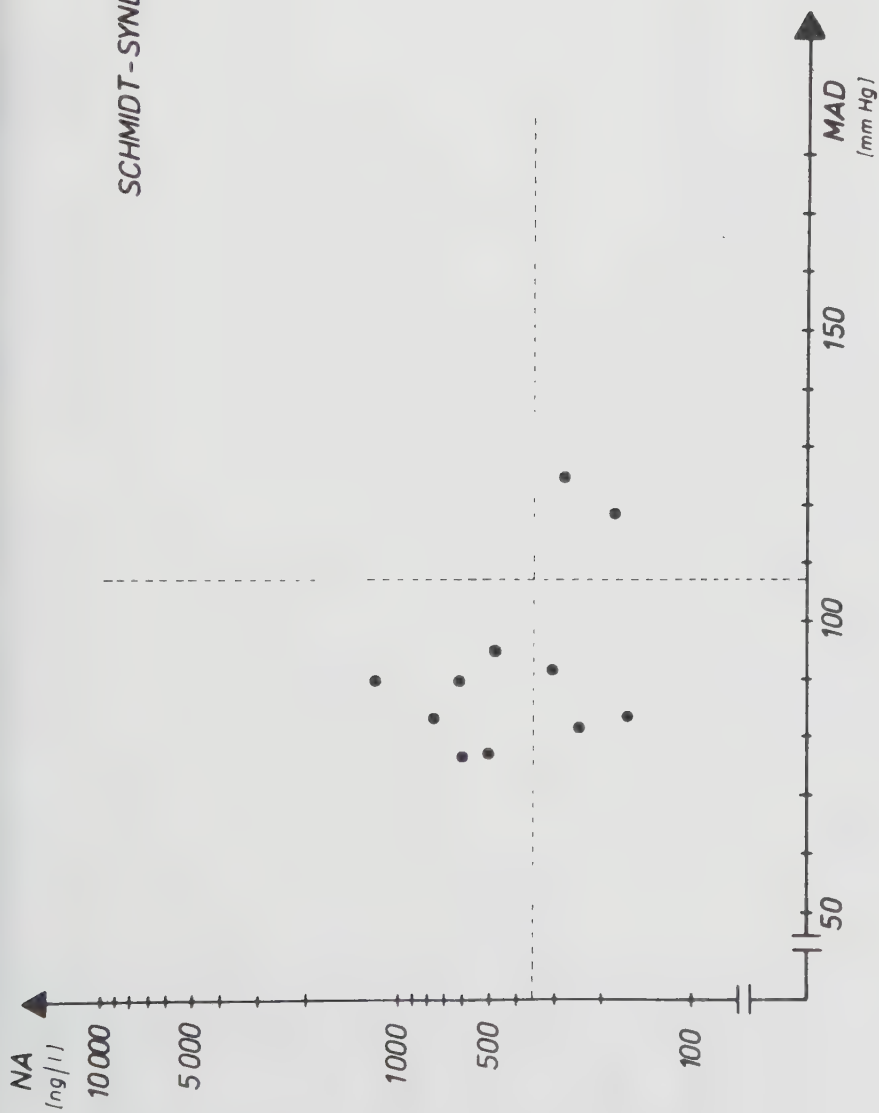


Abbildung 10

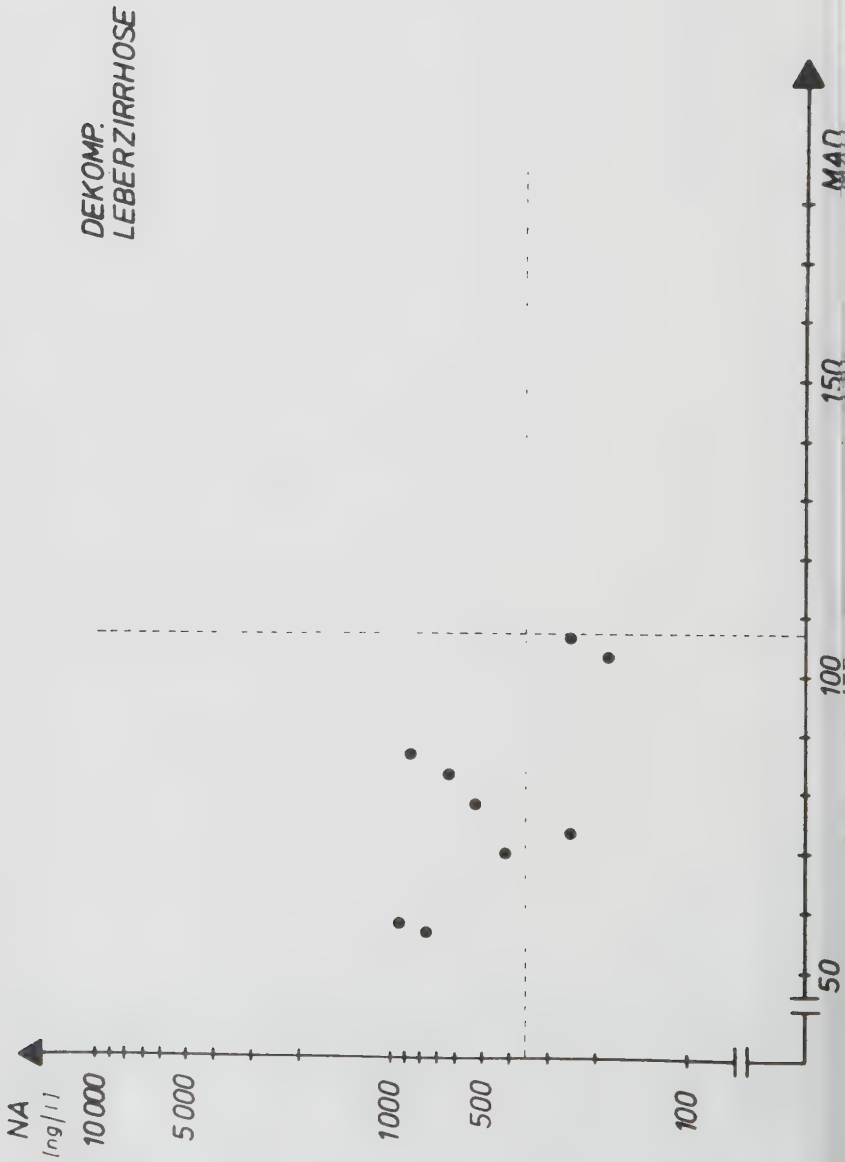


Abbildung 11

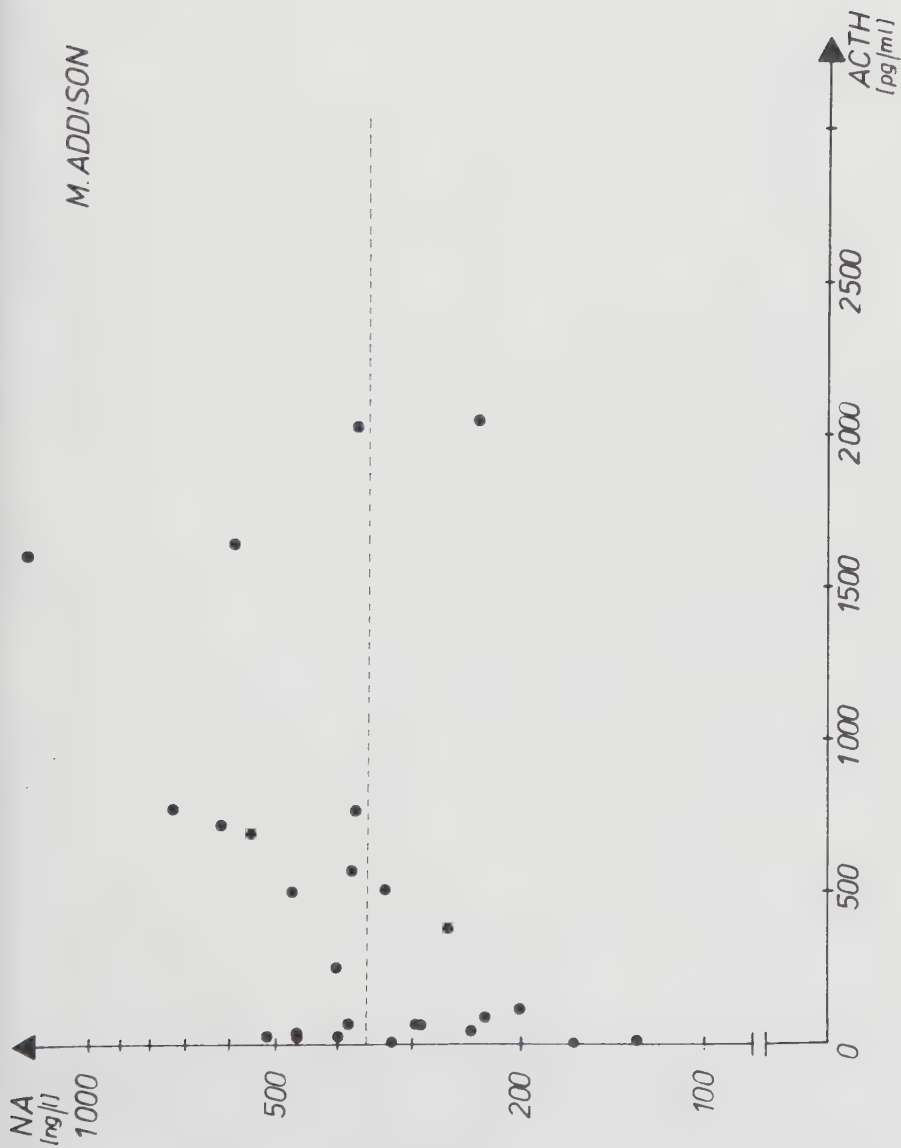


Abbildung 12

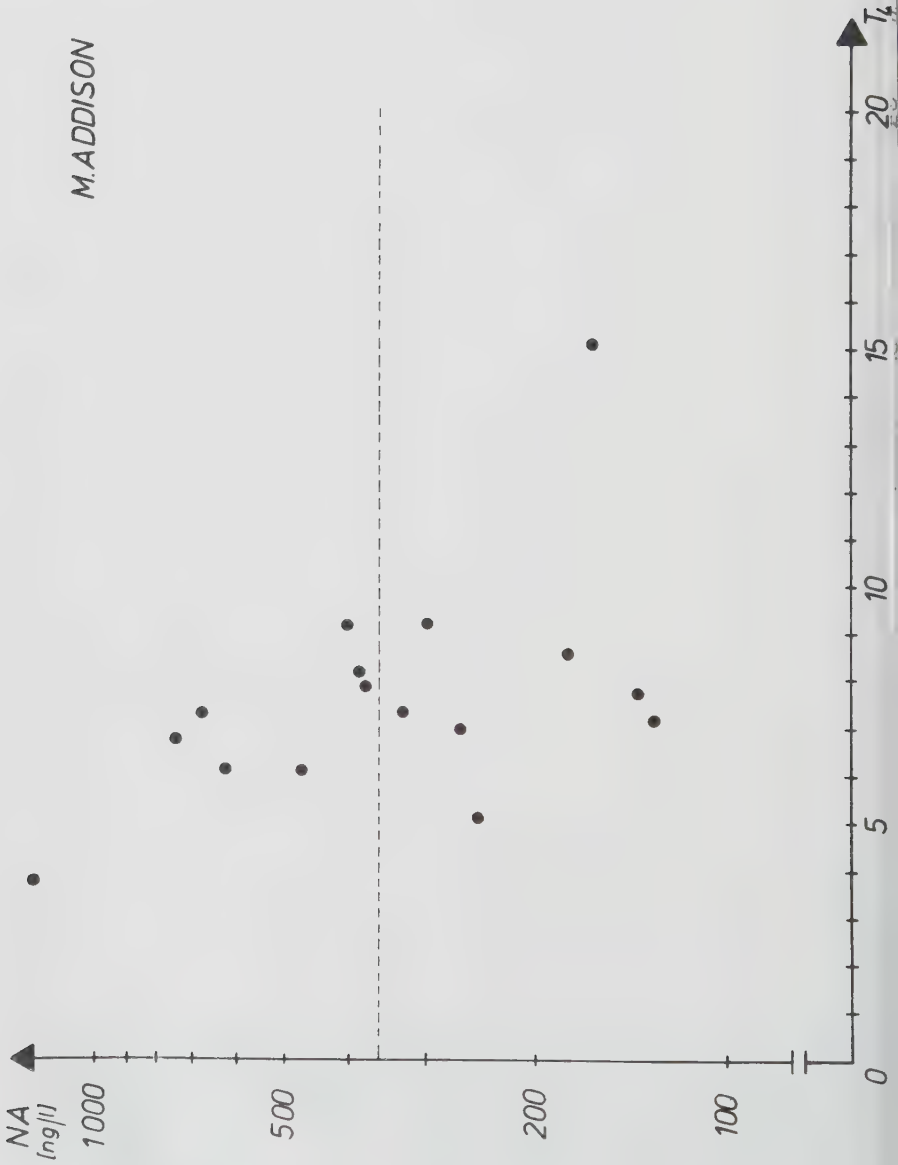


Abbildung 13

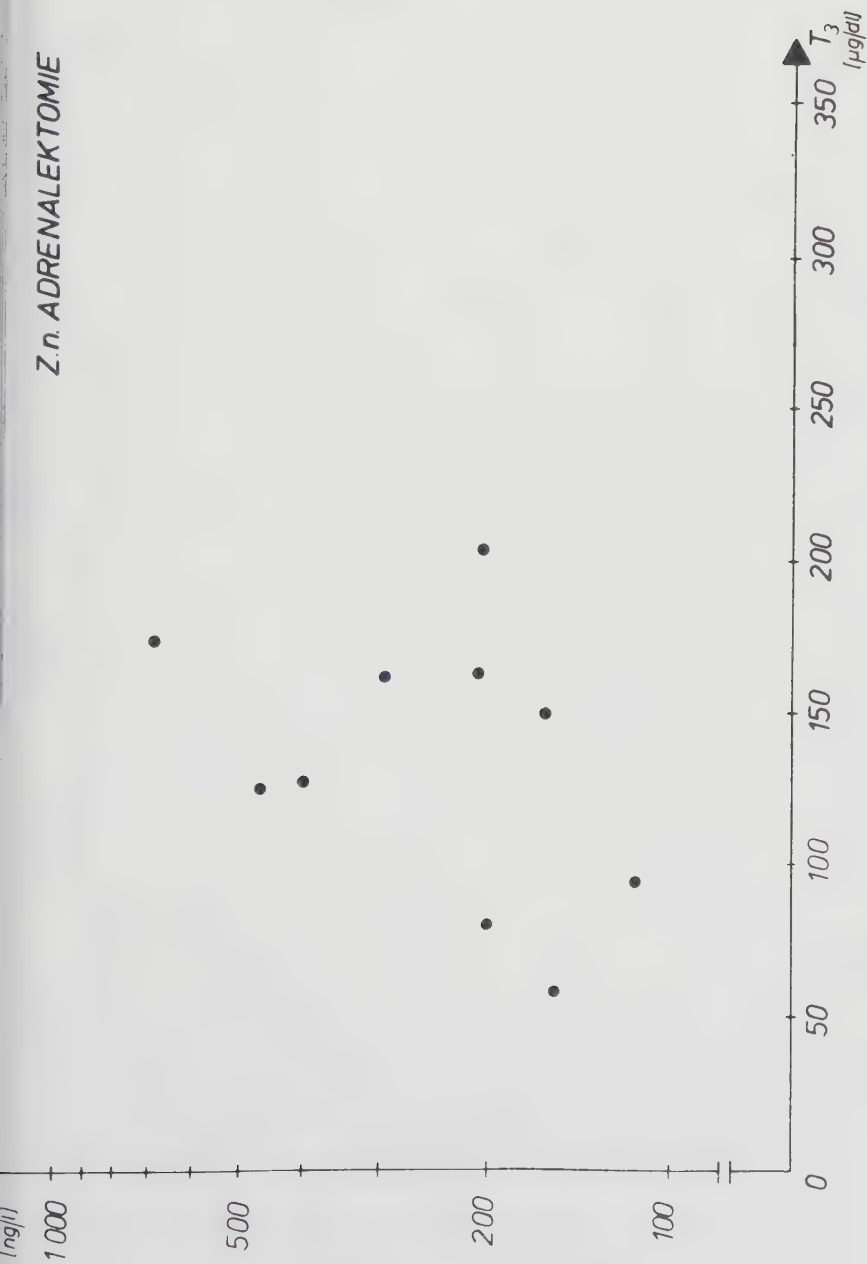


Abbildung 14

Noradrenalin

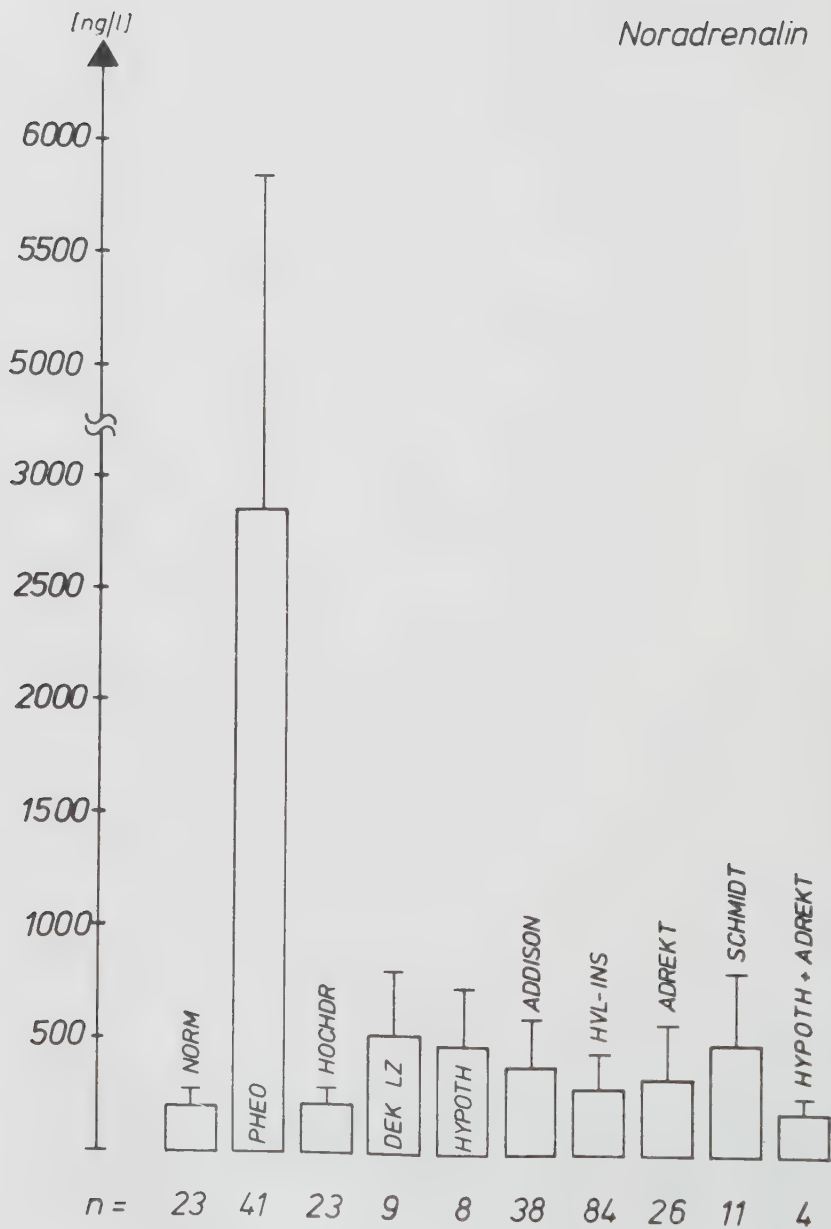


Abbildung 15

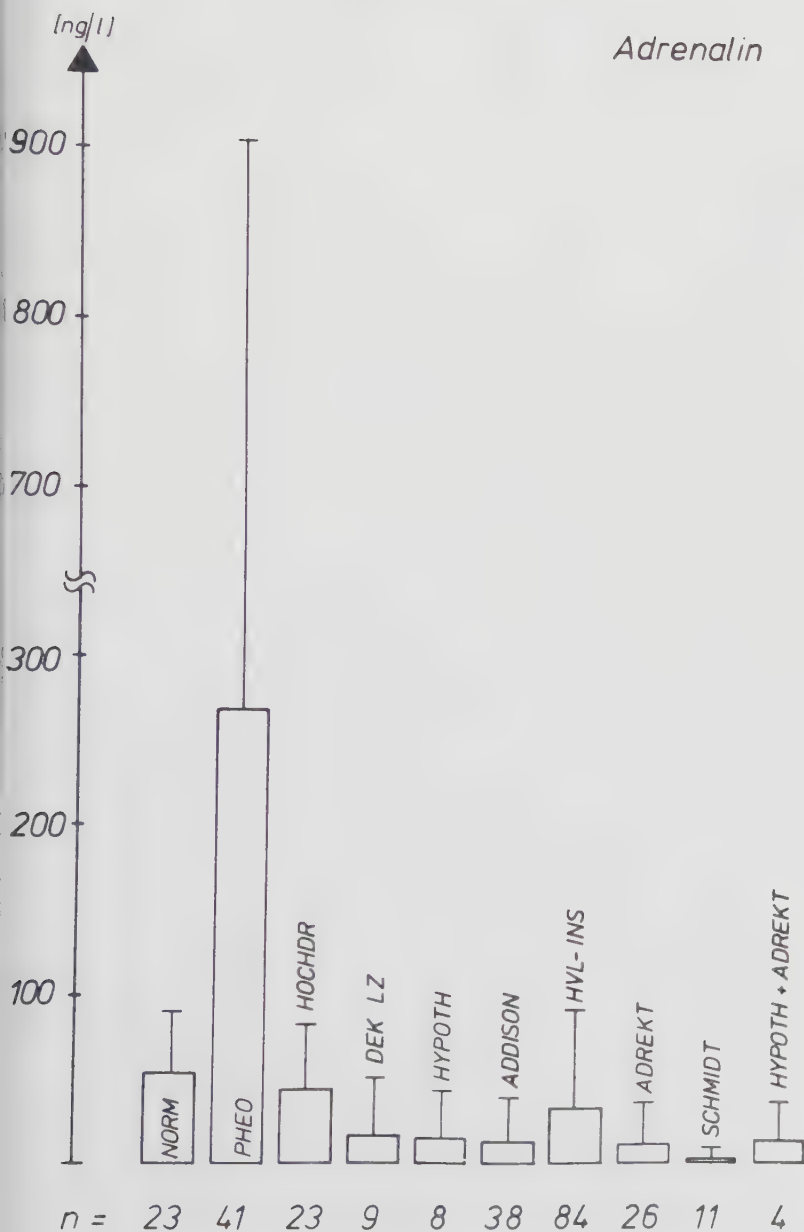


Abbildung 16

MAD

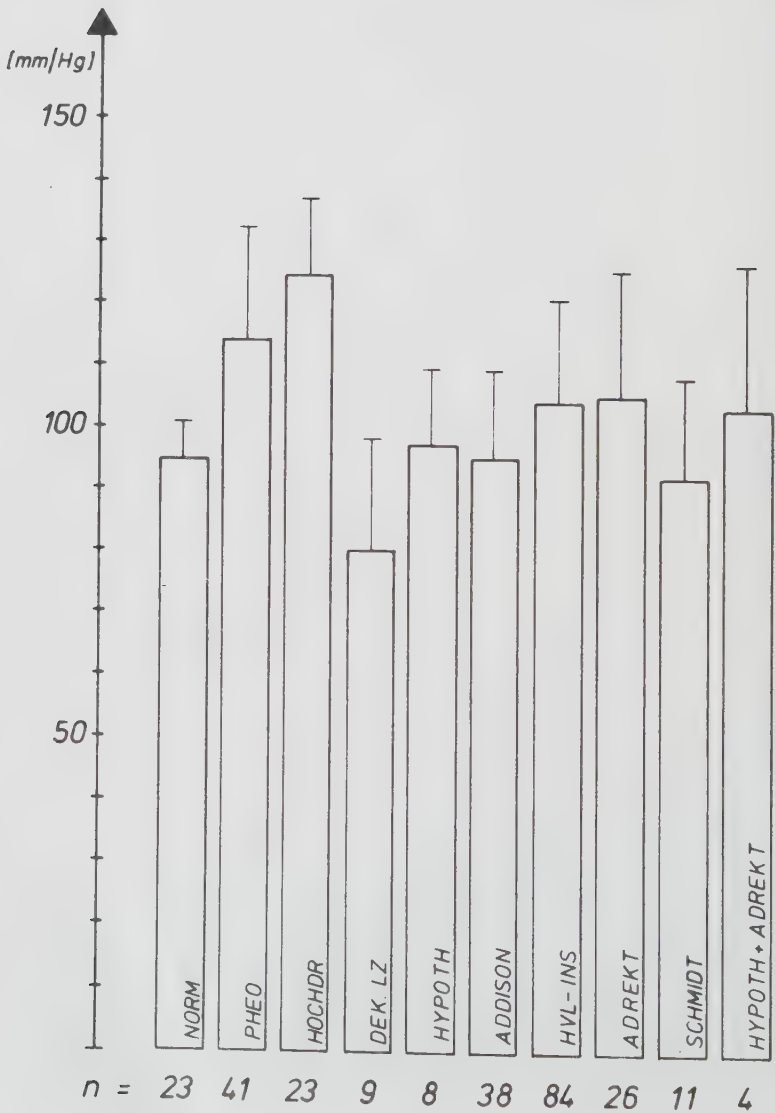


Abbildung 17

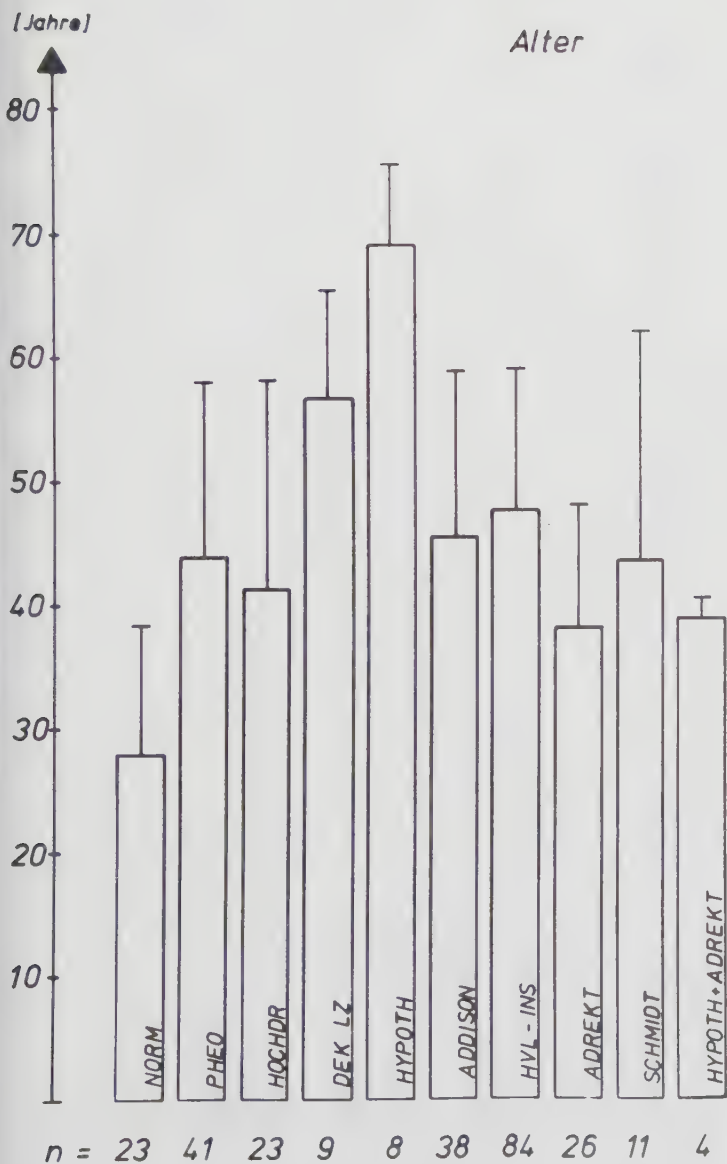


Abbildung 18

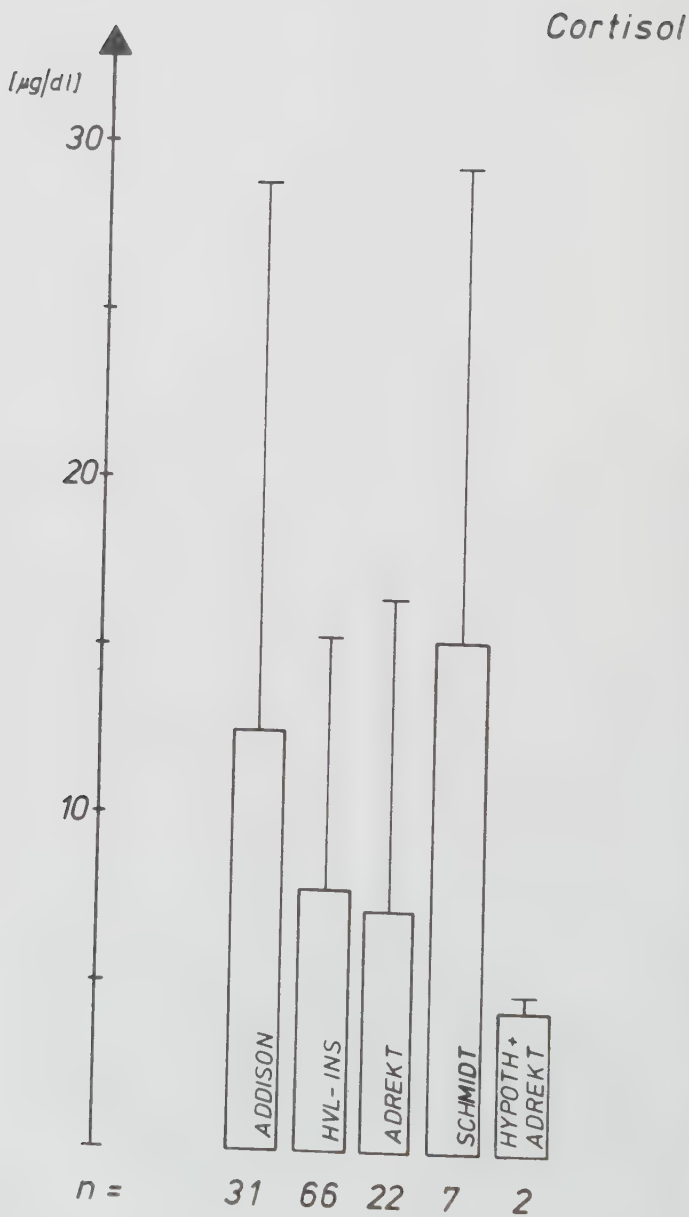


Abbildung 19

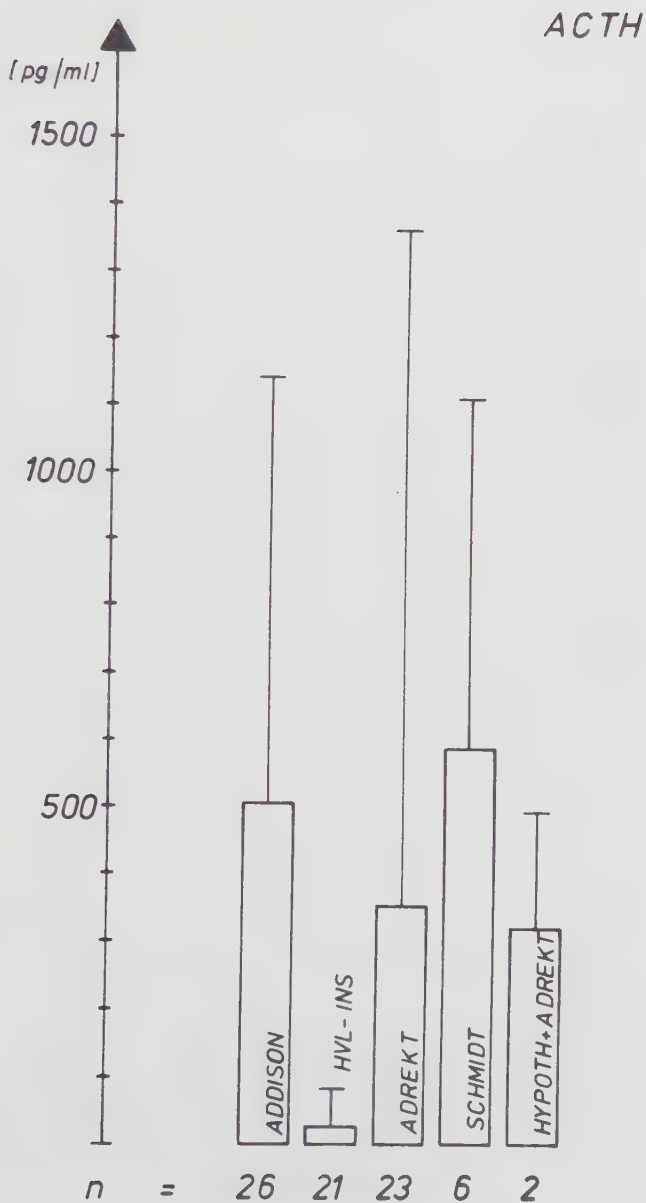


Abbildung 20

T_3

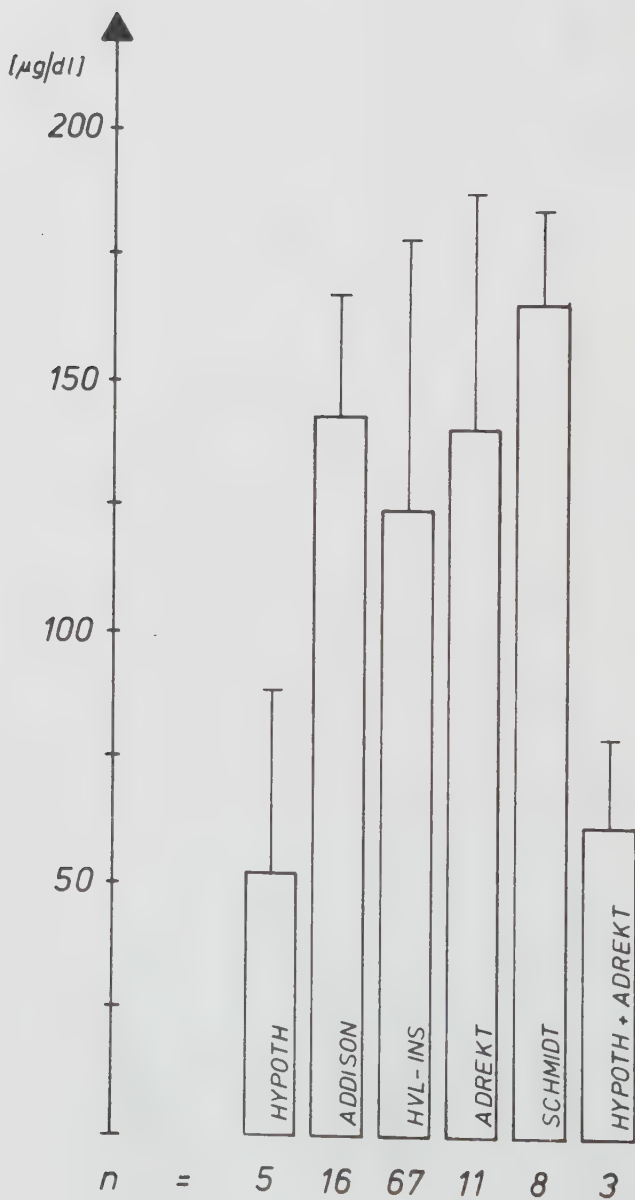


Abbildung 21

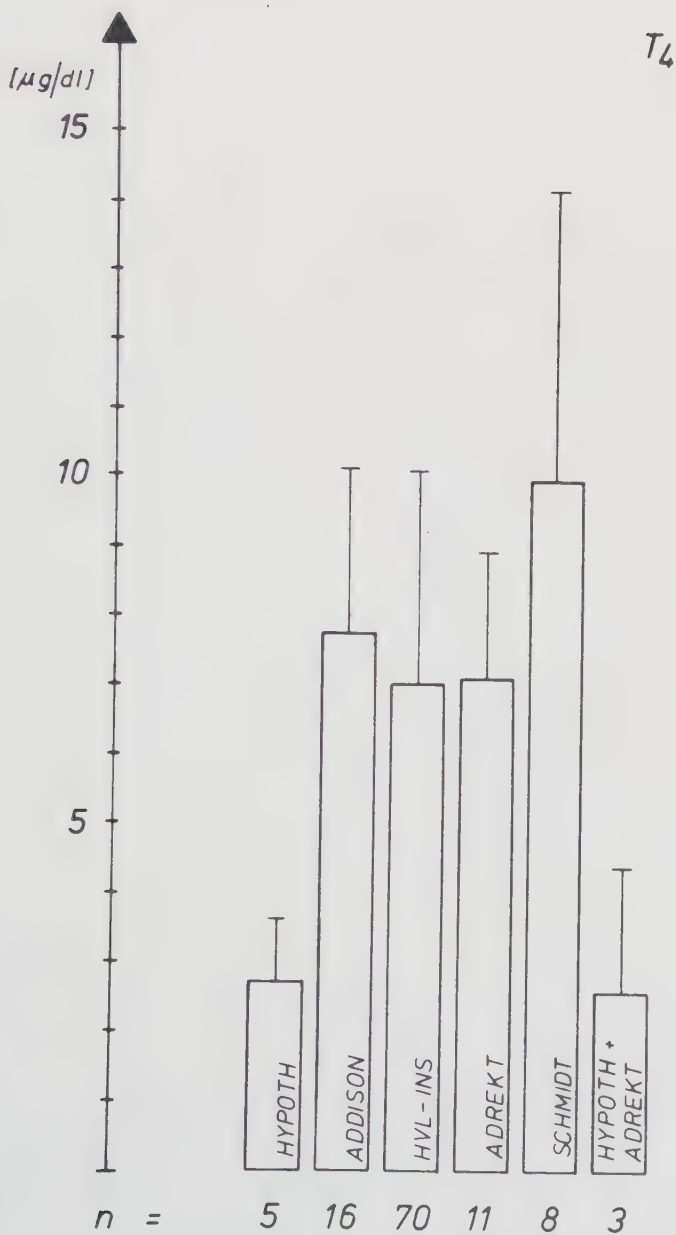


Abbildung 22

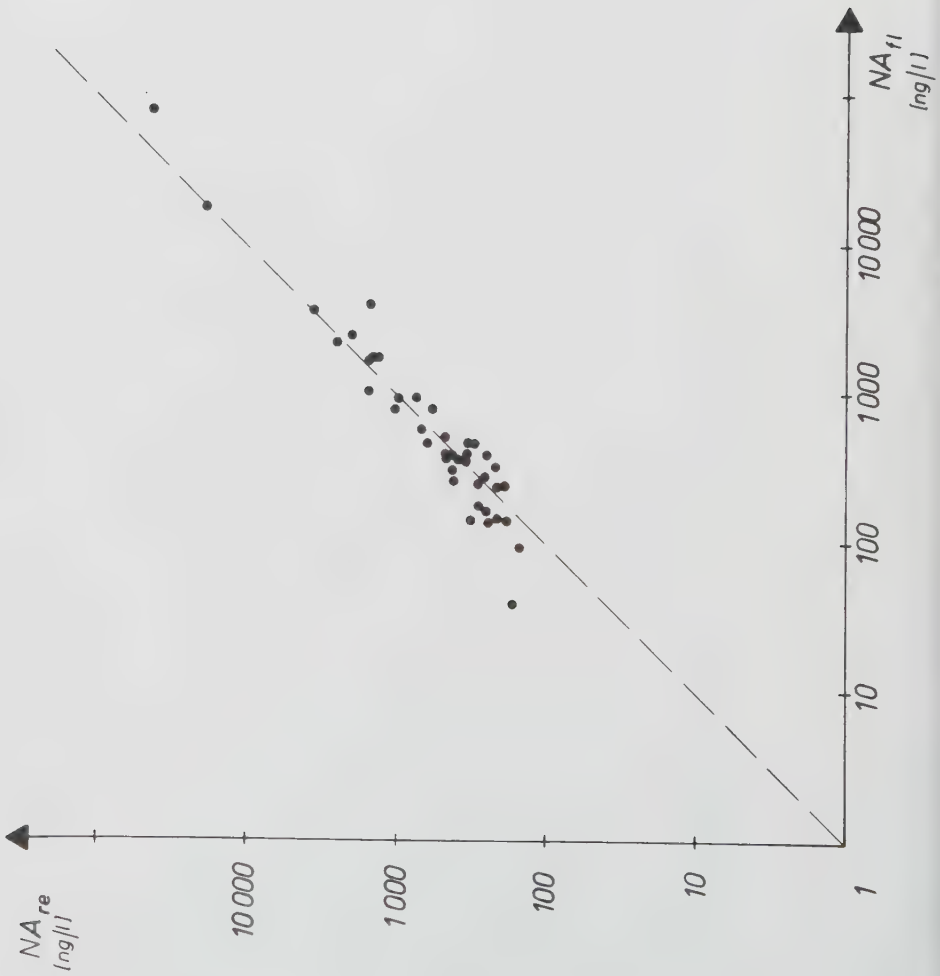


Abbildung 23

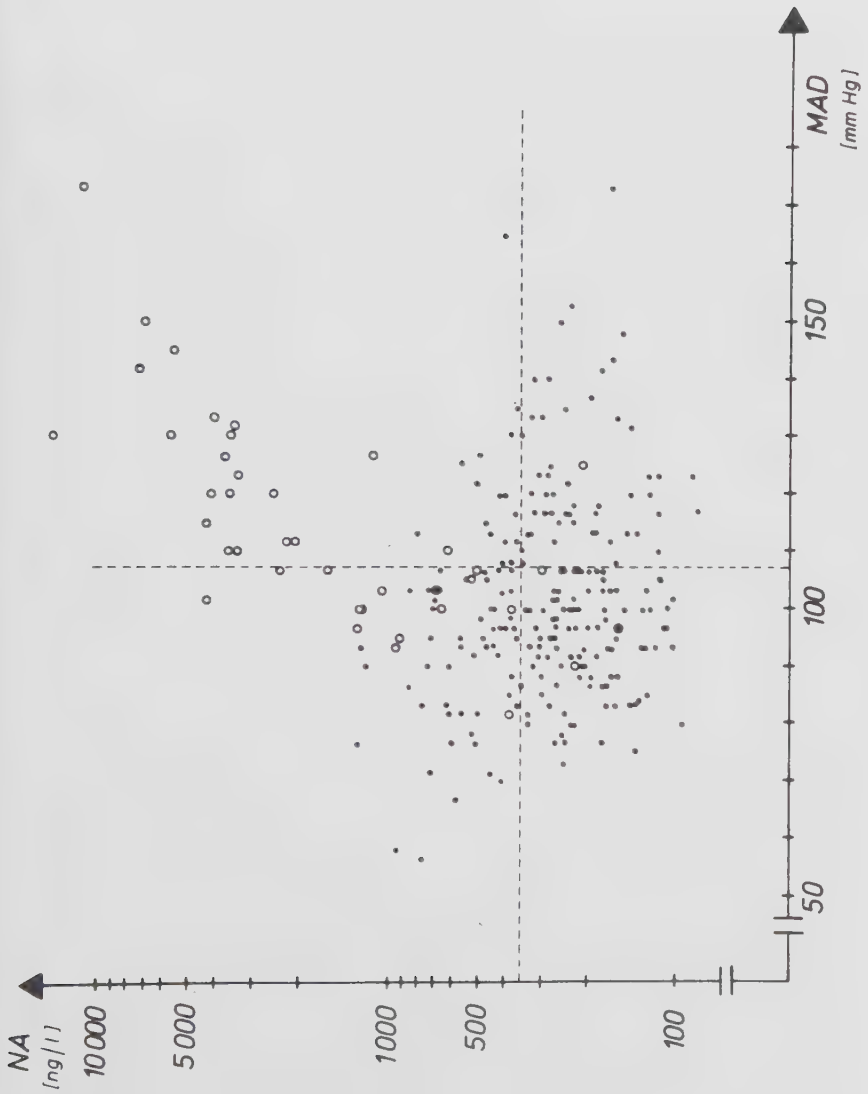


Abbildung 24

V. DISKUSSION

5.1 Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei Phäochromocytomen

Der Stellenwert der Plasmakatecholaminbestimmung zur Entdeckung eines Phäochromocytoms in der Differentialdiagnostik des Bluthochdrucks und anderer charakteristischer Symptome ist in einer Reihe von Veröffentlichungen diskutiert und anerkannt worden (4,8,12,33,34,44,49,51,66,75,76,85,96). Gegenüber der quantitativen Bestimmung der Katecholamine und deren Metaboliten im Urin hat sie den Vorteil, daß an Stelle einer in den meisten Fällen 24 Stunden dauernden Urinsammlung, wobei eine Reihe von Faktoren die Messung störend beeinflussen können (Patientencompliance, Grad der Aktivität und der emotionalen Belastung, Beachten von Sammelzeit und Umständen der Urinaufbewahrung) eine einmalige Blutentnahme ambulant unter definierten, kontrollierbaren und reproduzierbaren Bedingungen vorgenommen werden kann. Auch die gezielte Katecholaminspiegelbestimmung im Rahmen einer kurzdauernden hypertonen Krise ist möglich.

Ergibt die Bestimmung der Plasmakatecholamine Werte, die die obere Normgrenze weit übersteigen, so ist die Diagnose Phäochromocytom als weitestgehend gesichert anzusehen. In dem von uns untersuchten Patientengut ohne Phäochromocytom überstiegen nur sehr wenige Plasmanoradrenalinwerte den Wert 1000 ng/l, wogegen bei 41 Bestimmungen an Phäochromocytompatienten 28 Werte (68%) diese Marke zum Teil sehr deutlich überstiegen. Falsch positive Werte im Bereich extrem erhöhter Plasmakatecholaminspiegel sind nicht zu erwarten und in der vorliegenden Literatur nicht beschrieben. Problematisch zeigen sich intermittierend Katecholamine freisetzende Tumore im Intervall und Phäochromocytome, deren geringe Katecholamin-

ausschüttung zu lediglich leichter Plasmakatecholamin-erhöhung führt. Plasmakatecholaminkonzentrationen im Normbereich sind, obwohl sie diagnostische Hinweise geben können, nicht eindeutig interpretierbar und bedürfen besonderer Zusatzuntersuchungen. In unserem Kollektiv fanden wir 4 (10%) Noradrenalinwerte unterhalb der von uns ermittelten oberen Normgrenze für Noradrenalin (341 ng/l).

Für diejenigen Fälle, in denen die Noradrenalinplasmakonzentration nur leicht erhöht ist und bei denen Fehlinterpretationen mit der Möglichkeit erhöhter Plasmanoradrenalininkonzentrationen im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten können, gingen wir von der Überlegung aus, daß hier die gleichzeitige Bestimmung des Blutdrucks differentialdiagnostische Hinweise geben könnte.

Bei den Patienten mit Phäochromocytomen fanden wir eine enge Korrelation zwischen der Plasmakonzentration des Noradrenalins und dem mittleren arteriellen Druck ($r = 0.700$; $p < 0.001$), die bei gesonderter Betrachtung der lediglich Noradrenalin produzierenden Tumore noch deutlicher ausfiel ($r = 0.869$; $p < 0.001$). Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die zum Teil gegenläufigen Auswirkungen von Adrenalin und Noradrenalin auf das kardiovaskuläre System zurückzuführen.

BRAVO (4) konnte bei einer ähnlichen Studie nur eine gering signifikante Korrelation ($r = 0.38$; $n = 34$; $p < 0.05$) zwischen Plasmakatecholaminen und Blutdruck finden, er unterschied jedoch nicht zwischen den beiden Tumorguppen und differenzierte nicht zwischen Adrenalin und Noradrenalin, sondern ließ die Gesamtkatecholamine in die Berechnung eingehen. MANGER et al. (70) berichten über gute intra-individuelle Korrelationen zwischen Noradrenalin und Blutdruck, während bei Betrachtung ihres Gesamtkollektivs kein enger Zusammenhang auszumachen war.

Auffällig ist, daß die bei Patienten mit Phäochromocytomen und exzessiv hohen PlasmanoradrenalinKonzentrationen gemessenen Blutdruckwerte nicht so hoch sind, wie man aufgrund von Noradrenalininfusionen bei gesunden Probanden (42) erwarten würde. Die Ursache für dieses Phänomen ist nicht eindeutig geklärt, aber verschiedene Mechanismen wurden diskutiert und tragen wohl zusammen in unterschiedlicher Ausprägung zu der verminderten Gefäßreaktion auf hohe Noradrenalin Spiegel bei.

Zum einen kommt es bei Tumoren, die sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin sezernieren, zu einer Interferenz der unterschiedlichen Wirkungstypen beider Substanzen, erkennbar an der von uns gefundenen nur schwachen Korrelation zwischen Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei diesen Tumoren. Hinzu kommt, daß Adrenalin produzierende Phäochromocytome als höher differenzierte Tumore langsamer wachsen als lediglich Noradrenalin produzierende Phäochromocytome und sich unter der langsam steigenden Plasmakatecholaminkonzentration eine Subsensitivität der Gewebsrezeptoren gegen zirkulierende Katecholamine im Sinne einer "down - regulation" adrenerger Rezeptoren (54) entwickeln kann. Die nach Entfernung eines Phäochromocytoms beobachtete Hypotonie könnte damit erklärt werden (44), wie auch die bei Kindern mit Phäochromocytomen beobachtete hohe Rate (88%) an Dauerhypertonie (95). GREER et al. (41) berichten allerdings auch über Kinder, die trotz exzessiver Noradrenalinsekretion keine Zeichen kardiovaskulärer Störungen aufwiesen. BRAVO (4) erwähnt als weitere mögliche Ursache für die verminderte Vasoreaktion bei Phäochromocytomen die durch hohe Adrenalin Spiegel verstärkte Synthese vasodilatierender Prostaglandine. Auch die verstärkte Sekretion von DOPA aus dem Tumor, die zu einer Abschwächung der Vasoreaktion auf Noradrenalin führt, wird von ihm in diesem Zusammenhang diskutiert, ebenso wie die Tatsache, daß die Gefäßreaktion auf Noradrenalin von der

Natriumkonzentration an der Gefäßmuskulatur abhängig ist. HAMBERGER et al. (44) weisen darauf hin, daß die maximale Gefäß- und Stoffwechselreaktion auf Katecholamine unterhalb eines Gewebsspiegels von 100 nmol/l (16900 ng/l) erreicht wird. In unserem Untersuchungsgut wurde dieser Wert allerdings im Plasma nicht überschritten.

5.2 Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie

Im Gegensatz zur Hypertonie bei Phäochromocytomen, bei denen die in die Zirkulation abgegebenen Katecholamine ursächlich den Hochdruck hervorrufen, ist der Plasmakatecholaminspiegel bei essentieller Hypertonie als Ausdruck der Aktivität von sympathischem Nervensystem und Nebennierenmark nur ein komplementärer Faktor im Zusammenspiel von sympathischem Tonus, Körper-Natrium-Flüssigkeitsvolumenstatus, Renin-Angiotensin-System, funktionellen und strukturellen Charakteristika von Herz und Blutgefäßen und anderer Komponenten, die gemeinsam der Blutdruckregulation dienen (103). Die Pathogenese einer Hypertonie kann von jedem einzelnen der oben genannten Faktoren ihren Ausgang nehmen. WEIDMANN (103) kommt in einer Zusammenstellung pathogenetischer Mechanismen des Hochdrucks zu dem Schluß, daß eine andauernde essentielle Hypertonie nicht auf erhöhte Plasmakatecholaminspiegel per se zurückzuführen sein wird.

Daß trotzdem auch bei normalen Plasmakatecholaminspiegeln eine sympathikogene Komponente bei hypertensiven Patienten nicht auszuschließen ist, zeigen die Beobachtungen verminderter beta-adrenerger (2) und erhöhter alpha-adrenerger (83,102) Gefäßreaktionen bei Hypertonikern, wobei geschlechtsspezifische Unterschiede auftreten (53). Hinzu kommt, daß lokal begrenzte sympathische Hyperaktivität sich nicht maßgeblich in der Plasmanoradrenalin-konzentration niederschlagen muß. Verlangsamte neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin wurde bei Hypertonikern gefunden (29). Der Noradrenalin-Übertritt von der Synapse in die Zirkulation kann aber bei lange bestehender Hypertonie mit Veränderungen der Gefäßmorphologie beeinträchtigt sein, weshalb in diesen Fällen die Noradrenalinplasmakonzentration nur begrenzt als Indikator sympathischer Aktivität gewertet werden kann (103).

Bei den von uns untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie unterschied sich der Noradrenalinplasmaspiegel nicht signifikant von der Norm. Die Bestimmung der Plasmakatecholamine bei Hypertonikern war in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. GOLDSTEIN (39) berichtete 1980 in einer Analyse von 32 Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigt hatten, daß 88% der Untersuchungen höhere Noradrenalinwerte in der Gruppe der Hypertoniker im Vergleich zu normotensiven Vergleichskollektiven angaben, wobei aber diese Unterschiede nur in 41% der Arbeiten statistisch signifikant waren. Auffällig bei den 32 untersuchten Studien war, daß die Durchschnittswerte der Noradrenalinkonzentration bei hypertensiven Personen im Vergleich der beiden Gruppen von Analysen (jener mit signifikantem Unterschied zwischen hypertensiven und normotensiven Kollektiven gegen jene ohne einen solchen Unterschied) praktisch identisch waren (281 gegen 288 ng/l). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien erklären sich durch unterschiedliche Durchschnittskonzentrationen in den Normalkollektiven (177 gegen 269 ng/l). Sie müssen daher mit Unterschieden in Auswahl und Behandlung der Normalkollektive erklärt werden. So ist zum Beispiel das Plasmanoradrenalin bei medizinischem Personal signifikant niedriger als bei vergleichbaren normotensiven Ambulanzpatienten (50). Die meisten der angeführten Studien ergaben nicht oder nur mäßig erhöhte Plasmanoradrenalinpiegel bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Nur zwei der Untersuchungen berichten von Durchschnittswerten, die höher liegen als der doppelte Durchschnittswert der Noradrenalinkonzentration im Plasma normotensiver Probanden.

Ein signifikanter linearer Zusammenhang der Größen MAD und Plasmanoradrenalin ließ sich bei dem von uns untersuchten Kollektiv mit essentieller Hypertonie nicht nachweisen. Auch SEVER et al. (93), JONES et al. (50) und

SKRABAL et al. (94) konnten keine signifikante Korrelation feststellen, wogegen in verschiedenen anderen Arbeiten gering signifikante (CHOBANIAN et al. (11)), signifikante (CHOBANIAN et al. (11), KIWOSKI et al. (55), VLACHAKIS et al. (100)) und hochsignifikante (LOUIS et al. (67)) Korrelationen erhoben wurden, zum Teil aber nur nach Auftrennung der relativ inhomogenen Gruppe hypertensiver Patienten nach verschiedenen Graden der Plasmanoreninaktivität, ethnischen Gruppierungen oder Geschlecht, wobei bei männlichen Patienten höhere Signifikanzen gefunden wurden (11).

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen (hohe Plasmanoradrenalin Spiegel und signifikante Korrelation des Noradrenalins mit dem MAD bei Phäochromocytompatienten; Plasmanoradrenalin im Bereich der Norm ohne signifikante Korrelation zum MAD bei Patienten mit essentieller Hypertonie) läßt sich schließen, daß eine simultane Bestimmung von Plasmakatecholaminen und Blutdruck gut geeignet ist, zwischen den beiden Krankheitsbildern zu differenzieren. Die Signifikanz dieser Untersuchungsmethode wird umso größer, je höher der Blutdruck ist.

5.3 Plasmanoradrenalin und Blutdruck bei endokrinen Insuffizienzen und bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Bei den Kollektiven mit endokrinen Insuffizienzen beziehungsweise dekompensierter Leberzirrhose fanden sich, mit Ausnahme der kleinen Gruppe "Hypothyreose + Zustand nach Adrenalektomie", signifikant oder hochsignifikant erhöhte Plasmanoradrenalinpiegel bei unauffälligen Adrenalinwerten. Die Gründe für diese erhöhten Plasmanoradrenalinkonzentrationen sind nicht eindeutig geklärt, pathophysiologisch könnten verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. So gehen sowohl hypothyreote Zustände (92) als auch Insuffizienzen von Hypophyse oder Nebennierenrinde (62,87) mit erniedrigter Vasoreaktivität auf Noradrenalin einher, ein Effekt, der auch schwach bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zu beobachten war (1). Da endokrine Insuffizienzen mit einer Abnahme des Blutvolumens (30), der Herzleistung und des Blutdrucks (3), wohl aufgrund eines verminderten peripheren Stoffwechsels, eine sympathische Reaktion zur Folge haben, können erhöhte Noradrenalinplasmawerte als Ausdruck dieser vegetativen Regulation aufgefaßt werden (58,64), was im übrigen auch mit der bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz beobachteten erhöhten Katecholaminausscheidung (10) in Einklang zu bringen ist. Die Ausscheidung von Katecholaminen könnte also zur Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion notwendig sein und würde, wäre dieser Mechanismus die dominierende Ursache für die erhöhten Katecholaminspiegel, eine negative Korrelation zwischen dem MAD und dem Plasmanoradrenalin erwarten lassen.

Wir konnten für keine der untersuchten Patientengruppen, abgesehen von den Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, bei denen sich ein Trend ($r = -0.674$; $n = 9$; $p < 0.1$) ergab, eine solche Korrelation signifikant erheben. Das

Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose wies auch als einziges einen hochsignifikant erniedrigten MAD auf. Die Kollektive der Endokrinopathien zeigten normale (M. Addison, Hypothyreose, Schmidt - Syndrom, Hypothyreose + Z. n. Adrenalektomie) oder erhöhte (HVL - Insuffizienz ($p < 0.01$), Z. n. Adrenalektomie ($p < 0.05$)) Blutdruckwerte, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung aber auch zum größten Teil substituiert (Abb. 19, 21, 22).

Als Ausdruck einer Stimulierung des sympathischen Nervensystems unabhängig von der aktuellen Kreislautsituation kann eine bei hypophysektomierten Patienten beobachtete Zunahme des kapillären Widerstandes in der Haut (13) angesehen werden, ein möglicherweise zur Thermoregulation notwendiger Mechanismus.

Verschiedene Wechselwirkungen zwischen hypophysären, adrenocortikalen und thyreoidalen Hormonen auf der einen Seite und Katecholaminen und ihrem Metabolismus auf der anderen wurden vermutet und untersucht (48, 64, 82). Sie sind als weitere bei Endokrinopathien auf die Plasmakatecholaminkonzentrationen einflußnehmende Mechanismen anzusehen. Allerdings lassen die bei erhöhten Noradrenalinspiegeln normal bis subnormal liegenden Adrenalinpiegel den Schluß zu, daß eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems vor direkten Einflüssen des endokrinen Defekts auf den Katecholaminmetabolismus im Vordergrund steht, wobei jedoch zu bedenken ist, daß die zur Adrenalinbildung notwendige Phenyläthanolamin - N - Methyltransferase in ihrer Aktivität cortisolabhängig ist (106).

Auffällig ist die von WAHI et al. (101) gemachte Beobachtung, daß sich bei einer Hypothyreose erhöhte Noradrenalinwerte erst nach einer Periode, die länger als 6 - 9 Monate dauert, einzustellen scheinen. Dagegen stiegen die Noradrenalinplasmaspiegel in einem von PHILIPP et al. (84) untersuchten Kollektiv thyreoidektomierter Patienten bei Unterbrechung der Substitution schon nach einigen Wochen wieder hochsignifikant an.

Wir berechneten bei verschiedenen Krankheitsbildern mit endokrinen Insuffizienzen jeweils die Korrelationskoeffizienten zwischen Plasmanoradrenalin auf der einen und Cortisol, ACTH, T_3 und T_4 auf der anderen Seite. Signifikante Resultate ergaben sich nicht, lediglich T_4 bei Morbus Addison korrelierte schwach signifikant ($r = -0.507$; $n = 16$; $p < 0.05$) mit Noradrenalin. Für ACTH bei Morbus Addison ($r = 0.385$; $n = 26$; $p < 0.1$) und T_3 bei adrenaletomierten Patienten ($r = 0.523$; $n = 11$; $p < 0.1$) ergab sich in diesem Zusammenhang ein Trend. Von den Parametern Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, NH_3 und Thromboplastinzeit bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose korrelierte bei jeweils kleiner Fallzahl keiner signifikant mit dem Plasmanoradrenalin. Abgesehen von einer Arbeit von STOFFER et al. (97), die bei hyperthyreoten Patienten eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen Plasmakatecholaminen und Gesamtthyroxin fanden ($r = -0.89$; $n = 10$; $p < 0.0005$), wurde in der uns vorliegenden Literatur kein signifikanter Zusammenhang der in unserer Untersuchung berücksichtigten Plasmaparameter mit dem Noradrenalin beschrieben.

Das Fehlen einer signifikanten Korrelation zwischen Noradrenalin und dem MAD bei den untersuchten Krankheitsbildern mit Endokrinopathien oder Leberfunktionsstörungen läßt keine sichere Differenzierung zwischen ihnen und Phäochromocytomen mit nur mäßiger Plasmakatecholaminerhöhung durch simultane Plasmanoradrenalin- und Blutdruckbestimmung zu. Niedrige Blutdruckwerte bei erhöhtem Noradrenalin machen das Vorliegen eines Phäochromocytoms unwahrscheinlich. Blutdruckwerte im oberen Bereich der Norm und darüber bei erhöhten Plasmanoradrenalinwerten treten jedoch sowohl bei den oben genannten Erkrankungen als auch bei Phäochromocytomen auf (Abb. 24) und sind nicht eindeutig interpretierbar.

Bei Phäochromocytomen mit nicht oder nur mäßig erhöhtem Plasmanoradrenalin überwogen in unserem Kollektiv allerdings die Tumore, die sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin sezernieren.

nierten (Abb. 4), sodaß der Befund der Adrenalinbestimmung hier differentialdiagnostische Hinweise geben kann. Bei den endokrinen Insuffizienzen und dekompensierten Leberzirrhosen fanden wir niedrige Adrenalinwerte im Plasma (Abb. 16).

5.4 Möglichkeiten der weiteren Abklärung von zweifelhaften Noradrenalin- und Blutdruckwerten

Fälle, die nach einfachen Plasmakatecholamin- und Blutdruckbestimmungen diagnostische Zweifel offenlassen, bedürfen spezieller Zusatzuntersuchungen. Die früher in der Phäochromocytomdiagnostik häufig angewandten Provokationstests mit Histamin, Tyramin oder Glukagon werden heute als häufig überflüssig, gefährlich und unspezifisch angesehen (52). Lediglich die Anwendung von Glukagon wird bei nicht provoziert im Normbereich liegenden Plasmakatecholaminwerten empfohlen (75).

Erhöhte Plasmanoradrenalin Spiegel unklarer Genese können mit dem von BRAVO et al. (5) zuerst beschriebenen Clonidin - Suppressionstest differenziert werden. Die orale Verabreichung von 0.3 mg Clonidin führte bei Patienten mit grenzwertig erhöhten Noradrenalinwerten und Hypertonie zu einer Senkung dieser Werte in den Normbereich innerhalb von 180 Minuten, wahrscheinlich über die Stimulation zentraler alpha - Rezeptoren. Die Noradrenalinwerte bei Patienten mit Phäochromocytomen, wo die im Übermaß synthetisierten Katecholamine keiner zentralen Steuerung unterliegen und die physiologischen Speicher- und Freisetzungsmechanismen umgehen (105), ließen sich in dem von BRAVO untersuchten Kollektiv nicht supprimieren.

BROWN et al. (8) beschrieben einen vergleichbaren Suppressionstest, wobei sie den Ganglienblocker Pentolinium anwandten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie befaßte sich mit statistischen Zusammenhängen zwischen der PlasmanoradrenalinKonzentration und dem simultan bestimmten Blutdruck bei Normalpersonen und Patienten^{mit} Phäochromocytomen, Hypertonien anderer Genese und anderen Erkrankungen, die mit einer Erhöhung des Plasmanoradrenalinpiegels einhergehen. Dabei wurden aus der zuletzt genannten Gruppe Personen mit endokrinen Insuffizienzen und mit dekompensierter Leberzirrhose untersucht. Bei ihnen wurden auch Korrelationen zwischen im Rahmen der jeweiligen Erkrankung relevanten Plasmaparametern und dem Plasmanoradrenalinpiegel berechnet.

Die Untersuchung sollte feststellen, ob durch eine simultane Bestimmung von Plasmanoradrenalin und Blutdruck eine Differenzierung zwischen Phäochromocytomen und den anderen genannten Erkrankungen möglich ist. Außerdem sollte überprüft werden, ob zwischen Parametern der endokrinen Funktionen oder der Leberfunktion und dem Plasmanoradrenalinpiegel lineare Zusammenhänge nachweisbar sind.

Die Patienten mit Phäochromocytomen wiesen stark erhöhte Plasmanoradrenalinwerte auf, die hochsignifikant mit dem MAD korrelierten, besonders bei denjenigen Tumoren, die lediglich Noradrenalin produzierten.

Das Plasmanoradrenalin bei Patienten mit essentieller Hypertonie lag im Normbereich und korrelierte nicht signifikant mit dem Blutdruck. Dieses Krankheitsbild ist mit der angewandten Methode, besonders bei hohen Blutdruckwerten, gut von Phäochromocytomen abzugrenzen.

Die Bestimmung des Plasmanoradrenalins bei endokrinen Insuffizienzen beziehungsweise bei dekompensierten Leberzirrhosen ergab im Allgemeinen signifikant und hochsignifikant erhöhte Werte, die jedoch nicht signifikant mit dem Blutdruck korrelierten. Zwischen den endokrinen Para-

metern (Cortisol, ACTH, T_3 , T_4) beziehungsweise den Parametern der Leberfunktion (Bilirubin, NH_3 , Quick) und dem Plasmanoradrenalin war kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Daher ist anzunehmen, daß die auf die Noradrenalinkonzentration Einfluß nehmenden Faktoren vielfältig sind.

Eine Differenzierung zwischen diesen Erkrankungen und Phäochromocytomen durch simultane Plasmanoradrenalin- und Blutdruckmessung ist nur begrenzt möglich. Niedrige Blutdruckwerte bei erhöhtem Noradrenalin machen das Vorliegen eines Phäochromocytoms unwahrscheinlich. Noradrenalin- und Blutdruckwerte im oberen Bereich der Norm und darüber kommen jedoch sowohl bei Phäochromocytomen als auch bei den untersuchten Krankheitsbildern vor und bedürfen weiterer spezieller Untersuchungstechniken.

VII. TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 4 Normalpersonen

Nr.	Alter	Geschl.	RR	NA	A
1	26	m	140 / 80	178	25
2	40	w	120 / 80	118	23
3	33	w	110 / 70	137	73
4	23	w	125 / 85	266	48
5	54	m	140 / 80	324	138
6	18	m	115 / 80	189	37
7	52	m	125 / 80	367	35
8	36	m	110 / 85	171	55
9	26	w	120 / 80	174	48
10	16	w	130 / 80	223	58
11	23	w	130 / 80	107	73
12	24	m	150 / 80	170	32
13	18	m	125 / 70	220	63
14	26	w	130 / 80	160	88
15	23	w	115 / 70	125	25
16	23	m	135 / 80	179	114
17	23	w	140 / 80	131	51
18	19	m	150 / 70	239	62
19	24	m	115 / 75	160	146
20	23	m	110 / 80	318	43
21	18	m	110 / 75	175	7
22	32	m	125 / 85	270	38
23	43	m	140 / 90	229	10

Tabelle 5 Phäochromocytom

Nr.	Alter	Geschl.	RR	NA	A
1	35	w	160 / 110	3712	o
2	52	w	180 / 105	3581	o
3	26	w	130 / 85	668	o
4	47	m	130 / 80	161	101
5	43	m	190 / 130	6939	o
6	30	m	105 / 70	391	193
7	54	w	160 / 100	3523	442
8	37	m	145 / 85	535	600
9	52	m	110 / 80	225	104
10	40	m	130 / 85	380	644
11	39	w	165 / 85	2100	o
12	62	m	140 / 90	504	62
13	42	w	170 / 115	3939	o
14	40	m	140 / 90	1616	200
15	32	w	135 / 85	4300	1500
16	27	w	120 / 80	960	o
17	13	m	130 / 80	1280	o
18	25	w	140 / 95	3390	o
19	55	m	140 / 90	1640	3630
20	41	w	125 / 80	926	324
21	64	w	175 / 125	7173	o
22	58	w	150 / 80	1060	o
23	22	m	140 / 95	3652	1466
24	50	w	175 / 110	3495	o
25	22	m	140 / 95	624	408
26	42	m	195 / 120	5484	o
27	60	w	240 / 140	11160	o
28	24	m	160 / 110	1147	75
29	60	w	160 / 100	4202	o
30	60	w	160 / 80	2409	136
31	60	w	160 / 100	2485	o
32	65	w	175 / 100	212	72
33	39	w	145 / 95	2220	o
34	50	w	130 / 85	1292	o
35	30	w	130 / 85	1264	o
36	43	w	145 / 100	4278	423
37	69	m	170 / 110	5675	o
38	54	m	150 / 80	677	357
39	55	m	190 / 100	14477	o
40	25	w	150 / 110	3279	113
41	54	m	140 / 90	297	188

Tabelle 6 Essentielle Hypertonie

Nr.	Alter	Geschl.	RR	NA	A
1	26	m	150 / 95	324	30
2	21	m	150 / 110	279	45
3	24	m	150 / 100	248	80
4	51	m	160 / 105	87	0
5	78	m	180 / 90	144	0
6	26	m	140 / 100	192	12
7	21	m	150 / 105	271	100
8	39	m	145 / 105	229	50
9	38	m	150 / 110	301	147
10	45	w	205 / 100	361	0
11	48	w	160 / 105	125	26
12	58	w	140 / 105	189	36
13	23	m	145 / 90	164	0
14	41	w	160 / 100	122	56
15	66	w	220 / 100	283	27
16	18	w	135 / 100	191	43
17	30	m	220 / 120	237	43
18	76	w	190 / 130	255	21
19	55	w	185 / 105	144	36
20	53	m	165 / 120	248	7
21	41	w	135 / 105	255	39
22	41	w	175 / 125	184	83
23	40	w	170 / 100	115	120

Fortsetzung Tab. 7

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
49	58	w	130 / 70	216	25	2.1		204	8.4
50	55	m	180 / 110	298	165			74	8.0
51	57	m	130 / 90	669	437			94	7.8
52	57	m	140 / 80	107	0	18.5			4.0
53	58	m	145 / 85	181	0			152	8.0
54	59	m	150 / 90	346	11	18.8	66.9	174	7.6
55	53	m	150 / 105	323	23	5.7		94	5.6
56	53	m	180 / 110	324	0	12.0		58	2.3
57	53	m	150 / 100	237	0	5.2		97	5.4
58	53	m	150 / 100	114	0	7.1		97	6.4
59	35	m	130 / 80	396	0	8.6	22.7	133	5.9
60	40	w	120 / 90	235	28				
61	41	w	130 / 90	129	29	0.5		142	9.9
62	42	w	120 / 90	340	49	0.7	6.6	112	10.2
63	35	m	125 / 75	417	12	2.0		72	2.0
64	36	m	125 / 80	576	12	29.0		72	5.8
65	36	m	125 / 80	278	0	1.1		61	6.2
66	46	w	150 / 120	377	14				
67	42	w	105 / 70	556	128	1.4		139	15.1
68	42	w	110 / 70	365	0	1.3		139	15.1
69	42	w	110 / 90	190	10	2.5		110	12.5
70	58	w	190 / 100	343	99			111	3.1
71	47	m	150 / 70	205	27	10.9		116	13.0
72	56	w	120 / 80	131	0	7.1		210	
73	60	w	130 / 90	701	0	0.6		230	13.5
74	65	w	155 / 80	115	52	14.0	5.3	209	14.7
75	65	w	150 / 80	743	37	12.0			
76	66	w	145 / 80	229	74	6.0		106	7.7
77	66	w	135 / 80	491	35	5.3		169	10.8
78	50	m	130 / 85	298	8	17.0		88	6.9
79	58	m	140 / 90	253	0	8.1	0.1	95	7.9
80	49	m	140 / 90	414	130	1.4			8.8
81	49	m	120 / 90	252	0	1.5			5.7
82	49	m	140 / 100	153	0	1.1	104.0	162	8.8
83	49	m	135 / 105	467	0	11.0		89	5.0
84	50	m	140 / 80	449	61	3.8	248.7	177	10.2

Tabelle 8

Morbus Addison

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
1	23	m	105/80	382	o	19.0	567.1	155	8.2
2	24	m	120/80	264	o	24.0	377.8	168	7.0
3	57	w	155/105	500	102				
4	57	w	150/95	200	o	6.7	116.4		
5	58	w	170/90	287	21	7.7	66.1		
6	58	w	145/90	377	o	5.3	66.6		
7	53	m	115/80	510	o	15.0	44.7		
8	49	m	115/65	494	o				
9	59	m	110/60	489	o				
10	33	w	115/80	233	o	6.9	2045.5		
11	34	w	120/85	162	o	79.8	9.7	156	15.1
12	53	w	120/80	326	16	0.6	13.7	144	7.3
13	56	m	145/110	238	50	21.0	51.3		
14	57	m	135/90	458	o	8.8	40.6		
15	57	m	95/60	467	104	2.0	496.0	150	6.1
16	59	m	120/80	459	o	14.8	23.8		
17	28	w	110/60	248	o			93	5.1
18	61	m	110/70	177	21	11.0		150	8.6
19	61	m	140/90	202	o	0.9			
20	61	m	135/90	551	o	2.1	690.3		
21	61	m	120/80	1272	o	0.5	1600.0	126	3.8
22	62	m	140/80	222	o				
23	63	m	120/80	299	o				
24	30	w	110/70	282	o	1.5			
25	31	w	115/85	294	10	15.0	71.9	124	9.2
26	33	w	120/80	128	o	22.1	31.1	159	7.1
27	23	w	105/60	138	40	1.0		128	7.7
28	24	m	105/70	623	o	37.0	720.0	126	6.1
29	26	m	110/80	734	44	40.2	794.0	191	6.8
30	26	m	80/60	589	o		1640.2		
31	43	m	120/85	368	o	1.2	2021.1		
32	43	m	130/95	231	o	5.4	86.9		
33	44	m	130/90	371	o	0.2	766.7	148	7.9
34	44	m	135/100	399	31	5.7	261.0		
35	45	m	130/90	394	o	14.1	27.3	112	9.2
36	48	w	100/70	328	36	12.0	497.0		
37	50	m	130/95	675	o	1.6		158	7.3
38	52	m	105/70	328	o	1.0			

Tabelle 9 Hypothyreose

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
1	67	w	125 / 80	721	62	14.0		62	2.0
2	68	w	130 / 80	241	61			98	2.4
3	67	w	130 / 75	557	o				
4	66	w	145 / 80	102	o			38	3.3
5	67	w	140 / 100	813	o			64	1.8
6	67	w	145 / 90	412	o				
7	86	w	95 / 60	717	o			o	4.0
8	67	w	125 / 80	270	o				

Tabelle 10 Zustand nach Adrenalektomie

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
1	40	w	130 / 80	415	o	1.2	187.0	126	9.0
2	24	m	130 / 95	465	o				
3	24	m	150 / 95	362	o				
4	35	w	125 / 80	162	o	24.0	21.0	164	6.6
5	37	w	120 / 80	210	23	37.8	0.1		
6	41	w	100 / 80	198	o	14.0	135.5	82	5.4
7	42	w	105 / 80	298	o	15.3	439.2		
8	25	w	140 / 90	184	9	5.0	0.0		
9	25	w	115 / 80	282	28	0.6	70.6		
10	25	w	140 / 80	298	o	2.1	72.2	163	6.8
11	26	w	95 / 70	254	o	7.4	0.1		
12	39	w	130 / 100	114	10	0.1	51.7	96	5.8
13	37	w	240 / 140	169	o				
14	37	w	215 / 115	156	o	0.4	197.8	59	5.4
15	41	w	130 / 90	410	113	5.1	29.2		
16	41	w	115 / 95	690	o	4.0	49.8	174	7.4
17	41	w	140 / 110	397	o	4.0	40.9	129	5.4
18	41	w	145 / 115	564	o	16.4	17.4		
19	41	w	125 / 90	264	o	0.1	90.1		
20	42	w	140 / 100	333	o	4.6	21.1		
21	43	w	130 / 90	256	o	4.5	291.9		
22	58	w	125 / 78	434	o	0.4	288.7		
23	59	w	110 / 60	1292	o	0.2	180.3	194	6.4
24	60	w	130 / 80	263	57		280.2		
25	37	w	140 / 85	163	7	4.3	4920.7	151	8.9
26	38	w	140 / 90	203	34	3.7	730.0	205	10.7

Tabelle 11 Schmidt - Syndrom

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
1	23	w	110 / 70	166	10				
2	27	w	125 / 80	480	0			155	4.9
3	32	w	110 / 70	773	0	27.0	317.1	152	6.6
4	33	w	100 / 65	617	0	31.0	320.7		16.8
5	33	w	92 / 70	502	0	27.0	310.9	140	9.6
6	34	w	105 / 70	243	0	19.3		166	12.4
7	28	w	105 / 85	305	0	1.1		168	
8	69	w	155 / 100	188	0	0.1	711.0	167	9.5
9	66	w	130 / 70	637	17	0.5	1601.0	167	6.0
10	67	w	175 / 100	273	0		259.0	203	14.2
11	66	w	110 / 80	1200	0				

Tabelle 12 Hypothyreose + Zustand nach Adrenalektomie

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Cort	ACTH	T ₃	T ₄
1	41	w	90 / 70	265	0			46	0.5
2	38	w	160 / 120	161	50	3.9	200.7	80	3.9
3	38	w	120 / 95	241	0	4.5	437.5	57	3.3
4	40	w	120 / 90	124	0				

Tabelle 13 Dekompensierte Leberzirrhose

Nr.	Alter	Gschl.	RR	NA	A	Bili _g	Bili _d	NH ₃	Quick
1	51	m	100 / 55	403	0	3.4	1.0	56	34
2	51	m	130 / 90	182	73	0.8			
3	48	m	100 / 60	244	0	2.3	0.5	58	50
4	65	m	70 / 50	759	0	4.2	1.2		38
5	62	w	110 / 75	850	0	2.0	0.3		47
6	56	m	75 / 50	941	0	25.9	17.3	46	
7	68	m	115 / 60	513	0	2.4	0.7	94	37
8	68	m	160 / 80	248	84			52	66
9	45	m	100 / 75	625	0	2.6	0.8	76	44

Tabelle 14

Bestimmung des Noradrenalins aus 42 Proben
mit fluorometrischem (17,89) und radioenzy-
matischem (26) Verfahren (Abb. 23)

Nr.	NA _{re}	NA _{fl}
1	388	234
2	507.9	474
3	788.8	1005
4	280.2	248
5	311.9	403
6	397.3	452
7	182.8	280
8	474.7	615
9	17992	18200
10	83515	43474
11	561.3	678
12	896.9	960
13	260.2	412
14	364	374
15	350	334
16	452	297
17	1772	1334
18	1839	1431
19	2267	2333
20	386	413
21	296	217
22	391	337
23	244	279
24	353	445
25	2456	1964
26	3632	3373
27	4000	1494
28	220	210
29	478	320
30	138	217
31	167	253
32	135	330
33	94	153
34	1690	1472
35	810	563
36	129	250
37	130	207
38	1091	1582
39	146	202
40	40	165
41	934	759
42	233	213

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ames RP, Borkowski AJ, Sicinski AM, Laragh JH
Prolonged infusion of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and cirrhosis with ascites
Journal of Clinical Investigation 1965; 44:
1171 - 1186
2. Bertel O, Bühler FR, Kiowski W, Lütold BE
Decreased beta - adrenoreceptor responsiveness as related to age, bloodpressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension
Hypertension 1980; 2: 130 - 138
3. Bojs G, Falkheden T, Sjörgen B, Varnauskas E
Haemodynamic studies in man before and after hypophysectomy
Acta Endocrinologica 1962; 39: 308 - 322
4. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH
Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma
New England Journal of Medicine 1979; 301:
682 - 686
5. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW
Clonidine - suppression test
A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma
New England Journal of Medicine 1981; 305:
623 - 626

6. Brecht HM, Banthien F, Schoeppe W
Decrease in plasma noradrenaline levels following long-term treatment with Prindolol in patients with essential hypertension
Klinische Wochenschrift 1976; 54: 1095 - 1105
7. Brecht HM, Schoeppe W
Relation of plasma noradrenaline to blood pressure, age, sex and sodium balance in patients with stable essential hypertension and in normotensive subjects
Clinical Science and Molecular Medicine 1978; 55: 81 s - 83 s
8. Brown MJ, Allison DJ, Jenner DA, Lewis PJ, Dollery CT
Increased sensitivity and accuracy of pheochromocytoma diagnosis achieved by use of plasma-adrenaline estimations and a pentolinium-suppression-test
Lancet 1981; 1(8213): 174 - 177
9. Cantu RC, Nahas GG, Manger WM
Effect of hypercapnic acidosis and hypoxia on adrenal catecholamine output of the spinal dog
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1966; 122: 434 - 437
10. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG
Catecholamine excretion and cardiac stores of nor-epinephrine in congestive heart failure
American Journal of Medicine 1965; 39: 442 - 451

11. Chobanian AV, Gavras H, Melby JC, Gavras I, Jick H
Relationship of basal plasma norepinephrine to
blood pressure, plasma renin activity, mineralo-
corticoids, and plasma volume in essential hyper-
tension
Transactions of the Association of American Physi-
cians 1978; 91: 368 - 380
12. Christensen MS, Christensen NJ
Plasma Catecholamines in hypertension
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory
Investigation 1972; 30: 169 - 173
13. Christensen NJ
Increased skin capillary resistance after hypophys-
ectomy in long-term diabetics
Lancet 1968; 2: 1270
14. Christensen NJ
Plasma catecholamines in long-term diabetics with
and without neuropathy and in hypophysectomized
patients
Journal of Clinical Investigation 1972; 51: 779 - 787
15. Christensen NJ
Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated
diabetics, during fasting, and after Insulin ad-
ministration
Diabetes 1974; 23: 1 - 8

16. Christensen NJ
Increased levels of plasma noradrenaline in hypothyroidism
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1972; 35: 359 - 363
17. Cordes U, Georgi M, Günther R, Beyer J
Adrenale und extraadrenale Phäochromozytome
Diagnostik und Lokalisation durch Bestimmung der Plasmakatecholamine
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1979; 104: 317 - 323
18. Cordes U, Keller H, Beyer J
Der diagnostische Wert der Plasmakatecholaminbestimmung bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1975; 81: 1540 - 1544
19. Cordes U, Beyer J
Diagnostik des Phäochromocytoms
Medizinische Klinik 1981; 76: 242 - 248
20. Cordes U, Beyer J, Philipp T, Weimer J
Die Plasmakatecholaminbestimmung zur Differenzierung zwischen Phäochromocytom und Hypertonie anderer Genese
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1981; 87: 539 - 543

21. Coulombe P, Dussault JH, Walker P
Catecholamine metabolism in thyroid disease.
II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1977; 44: 1185 - 1189
22. Cryer PE
Isotope - derivate measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man
Diabetes 1976; 25: 1071 - 1082
23. Cryer PE, Avioli LV
Pheochromocytoma and autonomic dysfunction
Archives of Internal Medicine 1977; 137: 783 - 787
24. Crout RC, Sjoerdsma A
Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma
Journal of Clinical Investigation 1964; 43: 94 - 102
25. Daggett P
Integrated concentrations of catecholamines in pheochromocytoma
Lancet 1976; 2: 830
26. Da Prada M, Zürcher G
Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamin within the femtomole range
Life Sciences 1976; 19: 1161

27. De Champlain J, Cousineau D
Lack of correlation between age and circulating catecholamines in hypertensive patients
New England Journal of Medicine 1977; 297: 672
28. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen Geigy
Teilband Statistik
8. Auflage, Basel, 1980
29. Esler M, Jackman G, Bobik A, Leonard P, Kelleher D, Skews H, Jennings G, Korner P
Norepinephrine kinetics in essential hypertension
Hypertension 1981; 3: 149 - 156
30. Falkheden T, Sjögren B, Westling H
Studies on the blood volume following hypophysectomy in man
Acta Endocrinologica 1963; 42: 552
31. Feldman JM, Blalock JA, Zern RT, Shelburne JD, Gaede JT, Farrell RE, Wells SA Jr.
Deficiency of Dopamin - β - hydroxylase
A new mechanism for normotensive pheochromocytomas
American Journal of Clinical Pathology 1979; 72: 175 - 185
32. Fitzgerald GA, Barnes P, Hamilton CA, Dollery CT
Circulating adrenaline and blood pressure: the metabolic effects and kinetics of infused adrenaline in man
European Journal of Clinical Investigation 1980; 10: 401 - 406

33. Ganguly A, Henry DP, Yune HY, Pratt JH, Grim CE, Donohue JP, Weinberger MJ
Diagnosis and localisation of pheochromocytoma
American Journal of Medicine 1979; 67: 21 - 26
34. Geffen LB, Rush RA, Louis WJ, Doyle AE
Plasma catecholamine and dopamine - β - hydroxylase amounts in pheochromocytoma
Clinical Science 1973; 44: 421 - 424
35. Ghione S, Pellefrini M, Buzzigoli G, Carpi A, Valori C, Donato L
Plasma and urinary catecholamine levels and thyroid activity in relation to cardiovascular changes in hyper- and hypothyroids
Hormone and Metabolic Research 1974; 6: 93
36. Ghione S, Palombo C, Pellegrini M, Fommei E, Pilo A, Donato L
The kinetics of plasma noradrenaline in normal and hypertensive subjects
Clinical Science and Molecular Medicine 1978; 55: 89 s - 92 s
37. Gitlow SE, Mendlowitz M, Bertani LM
The biochemical techniques for detecting and establishing the presence of a pheochromocytoma
American Journal of Cardiology 1970; 36: 270 - 279
38. Goldberg LI
The dopamine vascular receptor
Biochemical Pharmacology 1975; 24: 651 - 653

39. Goldstein DS
Plasma norepinephrine in essential hypertension
A study of the studies
Hypertension 1981; 3: 48 - 52
40. Greef K, Palm D
Einführung in die Pharmakologie des peripheren
autonomen Nervensystems
in:
Forth W, Henschler D, Rummel W (eds.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxi-
kologie
Mannheim, Wien, Zürich 1977 S. 73 - 77
41. Greer M, Anton AH, Williams CM, Echevarria RA
Tumors of neural chest origin
Archives of Neurology 1965; 13: 139
42. Grimm M, Weidmann P, Keusch G, Meier A, Glück Z
Norepinephrine clearance and pressor effect in nor-
mal and hypertensive man
Klinische Wochenschrift 1980; 58: 1175 - 1181
43. Grobecker H, Hellenbrecht D, Palm D
Adrenalin und Noradrenalin; Sympathomimetika, Rezep-
torenblocker, Antisymphotonika
in:
Forth W, Henschler D, Rummel W (eds.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxi-
kologie
Mannheim, Wien, Zürich 1977 S. 99 - 122

44. Hamberger B, Arner S, Eskilsson P, Lindvall N, Werner S, Granberg PO
Plasma catecholamine levels in the diagnosis and managment of pheochromocytoma
Surgery, Gynecology and Obstetrics 1981; 152: 291 - 296
45. Hengstmann JH, Dengler HJ
Evidence for extratumoural storage of catecholamines in pheochromocytoma patients
Acta Endocrinologica 1978; 87: 589 - 595
46. Ho AD, Feuerle G, Gless KH, Brandeis WE
Normotensive familial phaeochromocytoma with pre-dominant noradrenaline secretion
British Medical Journal 1978; 1: 81 - 82
47. Hörtnagl H, Lochs H, Kleinberger G, Hackl JM, Hammerle AF, Binder H, Wewalka F
Plasma catecholamines in hepatic coma and liver cirrhosis: Role of octopamine
Klinische Wochenschrift 1981; 59: 1159 - 1164
48. Illsley NP, Lamartiniere CA, Kita E
Role of the pituitary in modulating hepatic mono-amine oxidase activity
Endocrinology 1980; 106: 798 - 803
49. Jäättelä A
Plasma catecholamines in the diagnosis and localisation of pheochromocytoma
Annals of Clinical Research 1972; 4: 78 - 83

50. Jones DH, Hamilton CA, Reid JL
Plasma noradrenaline, age and blood pressure:
A population study
Clinical Science and Molecular Medicine 1978; 55:
73 s - 75 s
51. Jones DH, Reid JL, Hamilton CA, Allison DJ, Wel-
bourn RB, Dollery CT
The biochemical diagnosis, localisation and follow -
up of pheochromocytoma: The role of plasma and
urinary catecholamine measurements
Quarterly Journal of Medicine 1980; XLIX 195:
341 - 361
52. Juan D
Pheochromocytoma: Clinical manifestations and
diagnostic tests
Urology 1981; 17: 1 - 12
53. Kafka MS, Lake CR, Gullner HG, Tallman JF, Bartter
FC, Fujita T
Adrenergic receptor function is different in male
and female patients with essential hypertension
Clinical and Experimental Hypertension 1979; 1:
613 - 627
54. Kaiser G, Wiemer G, Dietz J, Hellrich M, Palm D
Characterisation by ligand - bindings of β - adrener-
gic receptors in membranes from red blood cells
from rats
Naunyn Schiedebergs Archives of Pharmacology 1976;
Suppl. R5: 293

55. Kiowski W, Bühler FR, Van Brummelen P, Amann FW
Plasma noradrenaline concentration and alpha -
adrenoceptor - mediated vasoconstriction in normo-
tensive and hypertensive man
Clinical Science 1981; 60: 483 - 489
56. Kopin IJ
Catecholamine metabolism (and the biochemical
assessment of sympathetic activity)
Clinics in Endocrinology and Metabolism 1977; 6:
525 - 549
57. Kopin IJ, McCarty R, Yamaguchi I
Plasma catecholamines in human and experimental
hypertension
Clinical and Experimental Hypertension 1980; 2 (3&4):
379 - 394
58. Kopin IJ, Lake RC, Ziegler M
Plasma levels of norepinephrine
Annals of Internal Medicine 1978; 88: (71 - 680
59. Kopin IJ
Storage and metabolism of catecholamines: The role
of monoamino - oxidase
Pharmacological Reviews 1964; 16: 179 - 191
60. Kuchel O, Buu NT, Fontaine A, Hamet P, Beroniade V,
Larochelle P, Genest J
Free and conjugated plasma catecholamines in hyper-
tensive patients with and without pheochromocytoma
Hypertension 1980; 2: 177 - 186

61. Krstulović AM, Dziedzic SW, Bertani - Dziedzic L, DiRico DE
Plasma catecholamines in hypertension and pheochromocytoma determined using ion-pair reversed-phase chromatography with amperometric detection. Investigation of the separation mechanism and clinical methodology
Journal of Chromatography 1981; 217: 523 - 537
62. Kurland GS, Freedberg AS
The potentiating effect of ACTH and of cortisone on pressor response to intravenous infusion of L-nor-epinephrine
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1951; 78: 28 - 31
63. Lake CR, Ziegler MG, Coleman MD, Kopin IJ
Age-adjusted plasma norepinephrine levels are similar in normotensive and hypertensive subjects
New England Journal of Medicine 1977; 296: 208 - 209
64. Landsberg L, Axelrod J
Influence of pituitary, thyroid, and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart
Circulation Research 1968; 22: 559 - 571
65. Lehmann M, Keul J, Löllgen H, Just H
Plasmacatecholamine und Hämodynamik bei gestörter linksventrikulärer Funktion in Ruhe und während Belastung
Zeitschrift für Kardiologie 1981; 70: 238 - 244

66. Louis WJ, Doyle AE, Anavekar SN
Plasma noradrenaline concentration and blood pressure in essential hypertension, pheochromocytoma and depression
Clinical Science and Molecular Medicine 1975; Suppl. 2: 239 s - 242 s
67. Louis WJ, Doyle AE, Anavekar SN
Plasma norepinephrine levels in essential hypertension
New England Journal of Medicine 1973; 288: 599 - 601
68. Lund A, Møller KO
Nor - epinephrine in blood in pheochromocytoma
Ugeskrift for Læger 1951; 133: 1068
69. Malm RJ, Manger WM, Sullivan SF, Papper EM, Nahas GG
The effect of acidosis on sympatho - adrenal stimulation
Journal of the American Medical Association 1966; 2: 121 - 125
70. Manger WM, Hart CJ, Hulse M, Dufton S
Correlation between plasma and tumor catecholamines and blood pressure in 38 patients with pheochromocytoma
Pharmacology 309
71. Manger WM, Schwartz BE, Baars CW, Wakim KG, Bollman JL, Peterson MC, Berkson J
Epinephrine and arterenol (norepinephrine) in mental disease
Archives of Neurology and Psychiatry 1957; 78: 396 - 412

72. Manger WM, Wakim KG, Bollman JL
Chemical quantitation of epinephrine and norepinephrine in plasma
Springfield Ill., C.C.Thomas, 1959
73. Manger WM, Bollman JL, Maher FT, Berkson J
Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine in hemorrhagic and anaphylactic shock
American Journal of Physiology 1957; 190: 310 - 316
74. Manger WM, Steinsland OS, Nahas GG, Wakim KG, Dufton S
Comparison of improved fluorometric methods used to quantitate plasma catecholamines
Clinical Chemistry 1969; 15: 1101 - 1123
75. Manger WM, Gifford RW
Pheochromocytoma
Springer - Verlag
New York, Heidelberg, Berlin 1977
76. Manger WM
Plasma and tumor catecholamines and blood pressure in 38 patients with pheochromocytoma
Proceedings of the 4th International Catecholamine Symposium, Pacific Grove, Cal., 17. - 22. 9. 1978
in:
Usdin E, Kopin IJ, Barchas J (eds.)
Catecholamines: Basic and clinical frontiers
New York 1979 S. 1476 - 1478

77. Modlin IM, Farndon JR, Shepherd A, Johnston IDA, Kennedy TL, Montgomery DAD, Welbourn RB
Pheochromocytoma in 72 patients: Clinical and diagnostic features, treatment and long term results
British Journal of Surgery 1979; 66: 456 - 465
78. Moorhead EL, Caldwell JR, Kelly AR, Morales AR
The diagnosis of pheochromocytoma
Journal of the American Medical Association 1966; 196: 1107 - 1113
79. Mulvany MJ, Aalkjaer C, Christensen J
Changes in noradrenaline sensitivity and morphology of arterial resistance vessels during development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats
Hypertension 1980; 2: 665 - 671
80. Nahas GG, Zagury D, Milhaud A, Manger WM, Pappas GD
Acidemia and catecholamine output of the isolated canine adrenal gland
Physiology 1967; 213: 1186 - 1192
81. Öhman U, Granberg PO, Lindvall N, Sjöberg HE
Pheochromocytoma: Critical review of experiences with diagnosis and treatment
Progress in Clinical Cancer 1978; 7: 135 - 152

82. Parvez H, Parvez S
Catecholamine excretion after hypophysectomy and
with hydrocortisone administration
American Journal of Physiology 1972; 223: 1281 - 1285
83. Philipp T, Distler A, Cordes U, Wolff HP
Plasma noradrenaline and the pressor effect of
exogenous noradrenaline in normotensive subjects
and patients with essential hypertension
Clinical Science and Molecular Medicine 1978; 55:
61 s - 63 s
84. Philipp T, Brokamp B, Cordes U, Lüth B, Distler A
Sympathikusaktivität und pressorische Wirkung von
Noradrenalin bei Patienten mit hypo- und hyperthy-
reoter Stoffwechsellage
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere
Medizin 1979; 85: 1047 - 1049
85. Plouin PF, Duclos JM, Menard J, Comoy E, Bohuon C,
Alexandre JM
Biochemical tests for diagnosis of phaeochromocytoma:
urinary versus plasma determinations
British Medical Journal 1981; 282: 853 - 854
86. Portnoy B, Engelman K, Wyatt R
Plasma catecholamines in hypertensive and psychia-
tric disorders (abstr.)
Clinical Research 1970; 17 (Suppl.2): II 55 - 63

87. Raab W, Humphreys RJ, Lepeschkin E
Potentiation of pressor effects of nor - epinephrine and epinephrine in man by desoxycorticosterone acetate
Journal of Clinical Investigation 1950; 29: 1397 - 1404
88. Reid JL, Jones DH, Dollery CT
Plasma - catecholamines in phaeochromocytoma
Lancet 1976; 2: 1021
89. Renzini V, Brunori CA, Valori C
A sensitive and specific fluorometric method for the determination of noradrenalin and adrenalin in human plasma
Clinica Chimica Acta 1970; 30: 587 - 594
90. Saar N, Jackson R, Bachmann A, Gordon R
Effect of sampling site and conditions on plasma levels of noradrenaline, adrenaline and dopamine
Progress in Biochemical Pharmacology 1980; 17: 90 - 97
91. Sato T, Ono I, Miura Y, Yoshinaga K
Increased catecholamine excretion during normotensive phase in paroxysmale type of pheochromocytoma
Japanese Heart Journal 1971; 12: 214 - 220
92. Schneckloth RE, Kurland GS, Freedberg AS
Effect of variation in thyroid function on the pressor response to norepinephrine in man
Metabolism 1953; 2: 546 - 555

93. Sever PS, Peart WS, Davies IB, Tunbridge RDG, Gordon D
Ethnic differences in blood pressure with observations on noradrenaline and renin
2. A hospital hypertensive population
Clinical and Experimental Hypertension 1979; 1 (6): 745 - 760
94. Skrabal F, Auböck J, Hörtnagl H, Brücke T
Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations in primary and secondary human hypertension
Hypertension 1981; 3: 373 - 379
95. Stakpole RH, Melicow MM, Uson AC
Pheochromocytoma in children
Journal of Pediatrics 1963; 63: 315 - 329
96. Stewart BH, Bravo EL, Meaney TF
A new simplified approach to the diagnosis of pheochromocytoma
Journal of Urology 1979; 122(5): 579 - 581
97. Stoffer SS, Jiang NS, Gorman CA, Pikler GM
Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1973; 36: 587 - 589
98. Taubman I, Pearson OH, Anton AH
An asymptomatic catecholamine - secreting pheochromocytoma
American Journal of Medicine 1974; 57: 953 - 956

99. Vendsalu A
Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma
Acta Physiologica Scandinavica 1960; 49 (Suppl. 173):
1 - 123
100. Vlachakis ND, Mendlowitz M
Plasma catecholamines in primary hypertension
Biochemical Medicine 1980; 23: 35 - 46
101. Wahi RS, Chansouria JPN, Udupa KN
Normal levels of norepinephrine in short term
hypothyroidism
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
1980; 51: 934 - 935
102. Weidmann P, Keusch G, Flammer J, Ziegler WH, Reuber FC
Increased ratio between changes in blood pressure
and plasma norepinephrine in essential hypertension
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
1979; 48: 727 - 731
103. Weidmann P
Recent pathogenic aspects in essential hypertension
and hypertension associated with diabetes mellitus
Klinische Wochenschrift 1980; 58: 1071 - 1089
104. Wellhöner HH
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxi-
kologie
Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 2. Aufl. 1976

105. Winkler H, Smith AD
Catecholamines in phaeochromocytoma
Normal storage but abnormal release ?
Lancet 1968; 1: 793 - 795
106. Wurtman RJ, Axelrod J
Control of enzymatic synthesis of adrenaline in
the adrenal medulla by adrenal cortical steroids
Journal of Biological Chemistry 1966; 241:
2301 - 2305
107. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ
Plasma noradrenaline increases with age
Nature 1976; 261: 333 - 335

LEBENS LAUF

Ich, Johannes Weimer, wurde am 15. September 1957 als Sohn des Forstamtmanns Günther Weimer und seiner Ehefrau Margarethe, geborene Menges, in Wallmerod / Westerwald geboren. Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Wallmerod. 1968 wechselte ich auf das Staatliche Konrad Adenauer - Gymnasium Westerbürg. Dort legte ich am 25. Juni 1977 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 1977 / 78 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg - Universität Mainz (1979 Ärztliche Vorprüfung; 1980 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; 1982 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung). Von Oktober 1982 bis Oktober 1983 absolvierte ich mein Praktisches Jahr am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier (Wahlfach Neurologie). Am 19. Oktober 1983 legte ich den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Die ärztliche Approbation erhielt ich am 7. November 1983. Seit dem 15. November 1983 arbeite ich als Assistenzarzt an der Diabetesklinik Bad Oeynhausen.

Bad Oeynhausen, Juni 1984

Johannes Weimer

